V. GONCIAR, C. SCUTARI, I. CEKMAN, N. GORCEAKOVA

FARMACOLOGIE

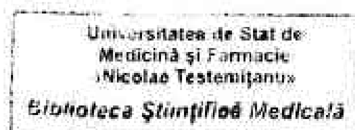


Chişinău
Centrul Editorial-Poligrafic «MEDICINA»
2013

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Veaceslav GONCIAR, Corina SCUTARI,
Ivan CEKMAN, Nadejda GORCEAKOVA

FARMACOLOGIE



Chișinău
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2013

CZU: 615(075.8)
F 23

Aprobat de Consiliul metodic central al Instituției Publice USMF *Nicolae Testemițanu*

Autori:

Veaceslav Gonciar – profesor universitar, șeful catedrei Farmacologie și Farmacie Clinică
Corina Scutari – conferențiar universitar, șef de studii, catedra Farmacologie și Farmacie Clinică
Ivan Cekman – profesor universitar, șeful catedrei Farmacologie a Universității Naționale de Medicină „A.A. Bogomoleț" din Ucraina, membru corespondent al Academiei Naționale de Științe și Academiei de Științe Medicale din Ucraina
Nadejda Gorceakova – profesor universitar, catedra Farmacologie a Universității Naționale de Medicină „A.A. Bogomoleț" din Ucraina

Recenzenți:

Victor Ghicavîi – Om emerit în științe, doctor habilitat în științe medicale, Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova, profesor universitar, membru corespondent al AȘM, șef catedra Farmacologie și Farmacie Clinică
Mihai Nichifor – profesor universitar, șeful catedrei Farmacologie și Farmacie Clinică URMF "Gr. T. Popa", Iași, România

Redactor: *Silvia Donici*
Machetare computerizată: *Coliban Maria*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Farmacologia / Veaceslav Gonciar, Corina Scutari, Ivan Cekman [et al.]; Instituția Publ. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" - Chișinău: CEP "Medicina", 2013. - 544 p.
250 ex.
ISBN 978-9975-118-08-8
615(075.8)
F 23

ISBN 978-9975-118-08-8

CUPRINS

PREFAȚĂ

O farmacoterapie rațională și eficientă este imposibilă fără cunoașterea profundă a farmacologiei. Farmacoterapia contemporană prezintă o direcție a medicinei clinice care elaborează principii științific argumentate de tratare a bolnavilor cu ajutorul preparatelor medicamentoase. Conform datelor statistice ale OMS, circa 80% din bolnavi utilizează medicamente. De aceea, fiecare farmacist trebuie să posede cunoștințe profunde în domeniul farmacologiei, un anumit nivel de viziune medicală, care să-i permită de a stabili diagnosticul și de a oferi ajutor consultativ calificat. Stabilirea corectă a diagnosticului contribuie la selectarea direcțiilor principale ale farmacoterapiei eficiente și inofensive.

În aceste circumstanțe se impune necesitatea cunoașterii efectelor farmacologice ale medicamentelor, mecanismelor lor de acțiune, reacțiilor adverse, concretizarea posologiei în concordanță cu diverse condiții fiziologice și patologice.

Prezentul manual pune la dispoziția studenților Facultății de Farmacie și farmaciștilor practicieni informația necesară despre cele mai importante grupe clinico-farmacologice de preparate medicamentoase, bazându-se pe realizările contemporane ale științei.

Compartimentele din manual sunt întocmite în corespundere cu programa cursului de farmacologie.

În capitolul de Farmacologie generală, deosebit de importantă pentru farmaciști, sunt expuse problemele principale ale farmacocineticii și farmacodinamiei medicamentelor, interacțiunii medicamentelor la administrarea concomitentă a două și mai multe preparate, ale interacțiunii medicamentelor cu produsele alimentare, manifestărilor la administrarea repetată etc.

În capitolul de Farmacologie specială sunt incluse preparatele principale utilizate de medicii practicieni, pe exemplul lor caracterizându-se grupul corespunzător de substanțe.

Metodologia studiului farmacologiei include noțiunile obligatorii și cunoștințele despre clasificarea medicamentelor, mecanismul de acțiune al medicamentului la nivelul de organ, celulă și molecular.

Manualul urmărește, de asemenea, scopul de a forma la student deprinderi de cercetare, de analiză și de gândire logică, de apărare a punctului său de vedere.

Sperăm că manualul va servi drept suport în însușirea și aprofundarea cunoștințelor în farmacologe și va contribui la unificarea predării obiectului, la aprecierea obiectivă a cunoștințelor studenților și la sporirea eficienței procesului pedagogic.

FARMACOLOGIA GENERALĂ

INTRODUCERE

Farmacologia (gr. *pharmacon* – medicament, toxic şi *logos* – ştiinţă) este ştiinţa care studiază interacţiunile dintre medicamente şi organism, şi consecinţele acestor interacţiuni. În aspect aplicativ, fiind disciplină medicală, farmacologia descrie efectele principale ale substanţelor medicamentoase, mecanismul manifestării lor, principiile clasificării, indicaţiile şi contraindicaţiile pentru administrare, reacţiile adverse etc.

În linii generale farmacologia studiază substanţele medicamentoase utilizate în tratamentul şi profilaxia diferitor maladii şi stări patologice. Una din sarcinile de bază ale farmacologiei constă în căutarea substanţelor medicamentoase noi, eficiente şi inofensive, şi introducerea lor în practica medicală.

Interacţiunile dintre medicamente şi sistemele biologice se realizează după legi generale, obiective şi comune.

Medicamentele, conform definiţiei OMS, sunt substanţe (produse) ce pot preveni, ameliora sau vindeca boala precum şi substanţe folosite în scop diagnostic (ex., substanţe radioopace).

A. N. Cudrin (1991) a propus ca farmacologia studiată la facultăţile farmaceutice să fie numită „farmacologie farmaceutică". Pe lângă compartimentele de bază ale farmacologiei medicale, cea farmaceutică mai include: controlul biologic (farmacologic) al calităţii şi inofensivităţii substanţelor medicamentoase, instruirea farmaciştilor în calitate de consultanţi ai medicilor şi populaţiei în problemele utilizării raţionale a preparatelor farmacologice, însuşirea metodologiei de corecţie a reţetelor prescrise de către medici şi validităţii remediilor curative.

Convenţional farmacologia poate fi divizată în trei compartimente: farmacografia, farmacologia generală şi farmacologia specială.

Farmacografia (receptura generală) descrie regulile generale de prescriere a medicamentelor în scopul folosirii lor raţionale.

Farmacologia generală studiază legităţile interacţiunii medicamentelor cu organismul şi include farmacocinetica şi farmacodinamia.

Farmacocinetica studiază legităţile, modificările cantitative şi calitative pe care le suferă medicamentul şi/sau metaboliţii acestuia în procesele de absorbţie, distribuţie, metabolizare şi epurare a medicamentelor (fig. 1).

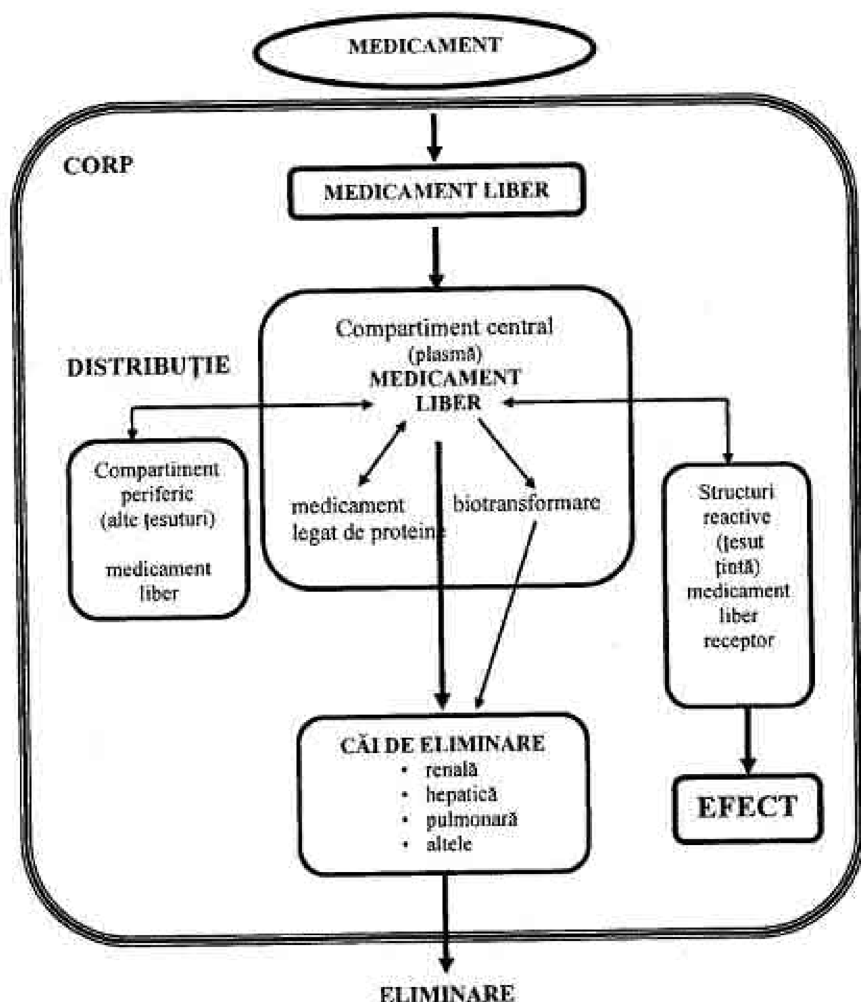


Fig. 1. *Reprezentarea schematică a problemelor abordate de farmacocinetică*

Farmacodinamia abordează aspectele generale şi comune care duc la apariţia efectelor benefice şi dăunătoare ale medicamentelor, utilizate în doze terapeutice, asupra organismului, locul şi mecanismele acţiunii lor.

Scopul şi sarcinile de bază ale farmacografiei au fost expuse în „Manual de receptură", ediţia a III-a, autori C. Matcovschi şi al., Chişinău, 2000.

NOŢIUNI FUNDAMENTALE DESPRE MEDICAMENT ŞI EFECTUL FARMACOLOGIC

Conform uneia din definiţiile Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS), medicamentele sunt substanţe sau amestecuri de substanţe biologic active care, potrivit datelor ştiinţelor medicale, atunci când sunt folosite cu respectarea regulilor permit:

- recunoaşterea, prevenirea, îndepărtarea sau atenuarea unor simptome patologice;

- identificarea sau influenţarea structurilor unor organe, a unor funcţii organice sau a comportamentului, în măsura în care toate acestea servesc unui scop medical în medicina umană sau veterinară.

Toxină sau *otravă* este orice substanţă concepută sau aleasă în scopul de a cauza tulburări funcţionale, leziuni organice sau moartea organismului cu care vine în contact.

Clasificarea medicamentelor se face după diferite criterii. Clasificarea ATC (care utilizează criteriile anatomic, terapeutic, chimic) stă la baza farmacologiei, fiind utilizată de OMS şi adoptată de România în 1992. În acest sistem medicamentele se clasifică utilizând criteriile amintite, în ordinea importanţei.

Pentru medicamentele tipizate sunt caracteristice 3 denumiri:

- *comună internaţională (DCI)* adoptată de OMS, oficializată de Farmacopee;
- *comercială* - nume propus de firma producătoare, protejat de legislaţia internaţională privind drepturile de autor;
- *chimică* - corespunzătoare formulei chimice, conform normelor IUPAC *(International Union of Pure and applied Chemistry).*

Capitolul I. FARMACOCINETICA GENERALĂ

Farmacocinetica studiază evoluția medicamentelor în organism, de la administrare până la eliminare; evaluează modificările cantitative și calitative pe care le suferă în timp substanța medicamentoasă, în funcție de doză și de calea de administrare în procesele de absorbție, distribuție, biotransformare și eliminare.

Procesele farmacocinetice se derulează simultan, realizând un sistem unitar ADME (absorbție, distribuție, metabolizare, eliminare), componentele sale fiind interdependente.

- *Absorbția* – trecerea medicamentului de la locul administrării în sânge.
- *Distribuția* – transportarea medicamentului cu sângele și trecerea lui în țesuturi.
- *Biotransformarea* (*metabolizarea*) – modificarea structurii chimice a moleculei inițiale a medicamentului cu formarea de metaboliți (fenomen predominant de ordin biochimic).
- *Eliminarea* medicamentului și a metaboliților săi este etapa finală a formacocineticii acesteia.

1.1. Pasajul medicamentelor prin membranele biologice

În cadrul proceselor farmacocinetice, substanțele medicamentoase penetrează diferite membrane biologice (mucoasa tubului digestiv, peretele capilarelor, bariera hematoencefalică, placenta, epiteliul glandelor mamare, pielea etc.).

Membrana celulară, bariera biologică comună în calea tuturor medicamentelor, este alcătuită dintr-un strat bimolecular de fosfolipide. Lanțurile de carbon ale acestora sunt orientate spre interior, iar capătul polar – către cele două suprafețe. În stratul fosfolipidic sunt înglobate proteine, care pot servi drept transportatori. Membranele celulare sunt traversate de pori umpluți cu apă (canale apoase). Stratul biomolecular fosfolipidic împreună cu proteinele globulare și glicoproteinele mărginesc aceste canale prin care trec apa și preparatele medicamentoase hidrosolubile. Suprafețele membranelor, pereții canalelor apoase poartă încărcătură electrică, care împiedică filtrarea moleculelor ionizate (fig. 2).

Factorii ce intervin în transferul substanțelor medicamentoase prin membranele biologice

Traversarea membranelor biologice depinde de factori determinați de:
- medicament;
- membrana traversată;
- mediul de pe cele două fețe ale membranei.

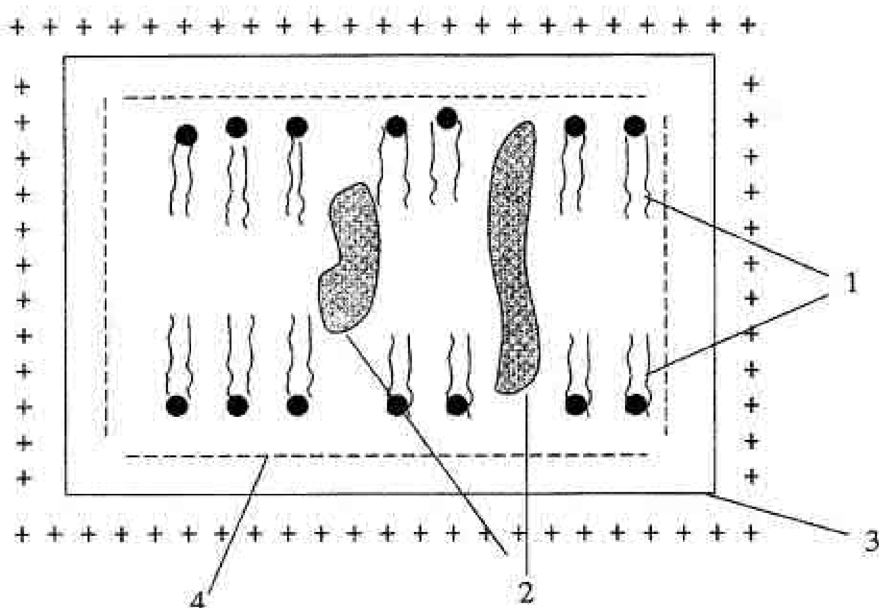


Fig. 2. *Reprezentarea schematică a structurii membranei biologice:*

1 – stratul bimolecular fosfolipidic; 3 – canale apoase;
2 – proteine globulare şi glicoproteine; 4 – sarcină electrică.

Factorii ce ţin de medicament:

- dimensiunea moleculelor (cu cât moleculele sunt mai mici, cu atât traversează mai uşor şi mai rapid membranele biologice);
- constanta de disociere (p ka) şi gradul de ionizare (substanţele nedisociate trec mai uşor, iar cele disociate, de altfel majoritatea medicamentelor, mai greu, deoarece ionii se acoperă cu dipoli de apă, ceea ce îngreuiază traversarea membranelor);
- solubilitatea substanţei: trec mai uşor prin membrane medicamentele (substanţele medicamentoase) liposolubile. Cele hidrosolubile şi neutre se filtrează prin porii (canalele apoase) membranei conform gradientului de concentraţie până la nivelarea concentraţiei pe ambele suprafeţe ale acesteia;
- coeficientul de partiţie lipide/apă (cu cât coeficientul este mai mare, cu atât moleculele traversează mai uşor membranele).

Factorii ce depind de membrană:

- tipul membranei;
- sistemele membranare de transport activ;
- starea fiziologică sau patologică a membranelor.

Factorii ce depind de mediul de pe cele două feţe ale membranelor:

- pH-ul mediului;
- vascularizarea şi debitul circulator local.

În condiţiile unui pH normal al mediului intern, puţin peste 7, medicamentele slab acide ($pH < 7$) şi cele bazice ($pH > 7$) se găsesc preponderent sub formă neioniza-

tă, capabile să traverseze cu ușurință membranele biologice. Creșterea pH-ului mediului (alcalinizarea) crește proporția formei ionizate pentru medicamentele acide, iar scăderea pH-ului mediului (acidifierea) crește proporția formei ionizate pentru medicamentele alcaline. În ambele cazuri, capacitatea de traversare a membranelor de către medicamente descrește.

Tabelul 1

Principalii factori care pot modifica absorbția medicamentelor

Factori favorizanți ai absorbției	*Factori care îngreuiază absorbția*
– Soluție apoasă – Concentrație mare – Circulație bogată la locul absorbției – Suprafață mare de absorbție (plămâni, intestin)	– Soluție uleioasă, suspensie, formă solidă – Diluție mare – Circulație săracă la locul absorbției – Suprafață limitată de absorbție

(După V. Stroescu „Bazele farmacologice ale practicii medicale" ed. VI-a, 1998, pag. 19).

Valori diferite ale pH-ului pe cele două fețe ale membranelor biologice determină o distribuție inegală a moleculelor de medicament.

Tipurile de transfer prin membranele biologice

Penetrarea barierelor biologice de către substanțele medicamentoase are loc prin:

– difuziune pasivă;
– pasaj prin intermediul unui sistem transportator;
– endocitoză (pinocitoză) și exocitoză.

Difuziune pasivă. Se cunosc două tipuri de difuziune pasivă: filtrare și transfer simplu. *Filtrarea* se efectuează la nivelul porilor membranei. Aceasta are loc pentru preparatele hidrosolubile, în sensul gradientului de concentrație și diferenței de presiune hidrostatică și osmotică, până la anularea diferenței. *Transferul simplu* se realizează la nivelul structurilor lipoproteice membranare, pentru agenții farmacologici liposolubili, nedisociați și are loc în sensul gradientului de concentrație.

Pasajul prin intermediul unui sistem transportator. Pasajul membranar al medicamentelor prin intermediul unui sistem transportator se realizează prin două modalități:

– transport activ;
– difuziune facilitată.

Transportul activ se caracterizează prin:

– existența unui transportator membranar;
– transport împotriva gradientului de concentrație;
– consum de energie (fiind dependent de procesele metabolice furnizoare de energie).

Transportatorul membranar este, în general, o structură proteică, specializată, ce fixează specific substanța medicamentoasă pe o față a membranei și o transportă

prin grosimea membranei, către fața opusă. Dacă două sau mai multe medicamente transportate de același transportator sunt administrate concomitent, apare o competiție pentru situsurile de fixare, deci se va produce o limitare a trecerii membranare a fiecăruia dintre medicamente. Transportatorul circulă prin membrană sub formă legată într-o direcție și sub formă liberă în direcția opusă, în cadrul unui proces ciclic. Prin transport activ trec substanțele polare, disociate și ionice.

Difuziunea facilitată presupune un transport membranar efectuat de transportatori specializați, însă nu împotriva, dar în sensul gradientului de concentrație și fără consum de energie.

Endocitoza (pinocitoza) și exocitoza reprezintă o altă variantă de realizare a pasajului membranar. Prin *endocitoză* sunt introduse în celulă particulele care, din cauza dimensiunii lor mari, nu au altă posibilitate de a străbate membrana celulară. Astfel de particule sunt cantonate (temporar instalate) într-o invaginație membranară, transformată ulterior în veziculă, organit care eliberează conținutul în citosol.

Procesul invers, ***exocitoza***, reprezintă modalitatea de secreție a unor structuri sintetizate în celulă și depozitate în vezicule. În anumite condiții, veziculele fuzionează cu membranele celulare și evacuează conținutul în spațiul extracelular. Este cazul eliberării unor biomediatori, hormoni, secreții ale glandelor exocrine.

1.2. Absorbția medicamentelor

Totalitatea proceselor prin care substanțele medicamentoase sunt deplasate de la nivelul căii de administrare în sânge se include în noțiunea de ***absorbție***. Amplitudinea absorbției depinde de următorii factori:

a) caracteristicile formei farmaceutice;
b) proprietățile fizico-chimice ale substanței medicamentoase și concentrația acesteia (solubilitatea, mărimea particulelor, valența, gradul de disociere);
c) circumstanțe dependente de organism (permeabilitatea membranelor biologice, suprafața de absorbție, timpul de contact, variațiile pH-ului, vascularizația locală etc.);
d) starea funcțională a organismului:
- fiziologică (vârsta, nutriția, sarcina, lactația, activitatea fizică, bioritmurile);
- patologică (afecțiuni gastrointestinale, cardiovasculare, hepatice, metabolice, genetice etc.);

e) asocierea cu alte substanțe medicamentoase (interacțiuni directe, interacțiuni indirecte).

Absorbția substanțelor medicamentoase se realizează diferit, în funcție de calea de administrare a acestora.

1.3. Căile de administrare

Căile de administrare, divizate în enterale și parenterale, sunt menționate în tabelul 2.

Tabelul 2

Formele farmaceutice și căile corespunzătoare de administrare ale medicamentelor

Cale de administrare		*Structura traversată*	*Tip de forme farmaceutice*
Enterală	**orală**	membrana mucoasă a tractului gastrointestinal	preparate lichide (soluții și suspensii), preparate solide (pulberi, pilule, casete, comprimate, capsule)
	sublinguală	membrana mucoasă	comprimate
	bucală	membrana mucoasă	comprimate bucale
	rectală	membrana mucoasă	supozitoare, unguente, lichide
Externă	**nazală**	membrana mucoasă	picături, suspensii
	inhalatorie	membrana mucoasă a tractului respirator, epiteliul alveolar	aerosoli inhalatori, fumuri, gaze, vapori
	conjunctivală	conjunctiva și epiteliul cornean	picături, unguente, lamele
	cutanată	epiteliul keratinizat	unguente, loțiuni, creme, paste, linimente, pulberi, coloranți
	vaginală	membrana mucoasă	supozitoare vaginale, creme
	uretrală	membrana mucoasă	bujiuri
	colonică	membrana mucoasă	clisme
Parenterală	**injectabil subcutanat**	endoteliul capilarelor sanguine și limfatice	soluții și suspensii
	injectabil intramuscular	endoteliul capilarelor sanguine și limfatice	soluții și suspensii
	injectabil intravenos	---	soluții
	injectabil intraarterial	---	soluții
	injectabil intratecal	---	soluții

1.3.1. Căile enterale de administrare

Calea orală

Administrarea medicamentelor pe cale orală reprezintă modalitatea cea mai frecvent utilizată datorită comodității și posibilității de autoadministrare. Absorbția medicamentelor după administrarea orală poate avea loc la nivelul stomacului, intestinului subțire și intestinului gros.

Participarea stomacului în procesul de absorbție a medicamentelor este modestă și se realizează prin difuziune simplă (rareori prin transport activ) pentru medicamentele slab acide. Aciditatea gastrică poate altera structura chimică a unor medicamente, acestea devenind ineficiente după administrarea orală (unele peniciline, medicamente cu structură polipeptidică).

Un rol deosebit în absorbția digestivă a medicamentelor revine intestinului subțire, a cărui mucoasă e adaptată pentru realizarea acestei funcții. Datorită prezenței vililor, microvililor și vilozităților submucoasei, suprafața epiteliului intestinal

este mult mărită, atingând aproximativ 200 m². Pe măsura înaintării de la flexura duodeno-jejunală spre valva ileo-cecală suprafața mucoasei descrește progresiv. În segmentul intestinal se absorb, de regulă, medicamentele cu structură bazică, deoarece la pH-ul alcalin al mediului ele se mențin în formă nedisociată. Absorbția intestinală rămâne semnificativă chiar dacă numai 0,01% din doza administrată rămâne nedisociată.

Mucoasa intestinului gros (colon, sigmoid și rect) oferă o suprafață de absorbție mult mai redusă, ca reprezentând o zonă de rezervă pentru captarea medicamentelor. La acest nivel se absorb apa, substanțele hidro- sau liposolubile și alte substanțe neabsorbite la nivelul intestinului subțire.

Absorbția după administrarea orală a medicamentelor poate fi influențată de o serie de factori fiziologici, factori patologici, precum și de asocierea cu alte medicamente sau cu alimente.

Factorii fiziologici pot fi locali (variații ale pH-ului gastric sau intestinal, variații ale motilității gastrointestinale cu consecințe asupra timpului de contact medicament – mucoasă etc.) sau reprezentați de efectele primului pasaj. *Primul pasaj intestinal* constă în biotransformarea unor medicamente sub acțiunea unor enzime din peretele intestinal (ex. clorpromazina); *primul pasaj hepatic* se rezumă la biotransformarea enzimatică a medicamentelor aduse de vena portă la ficat, iar *primul pasaj pulmonar* la biotransformarea medicamentelor sub acțiunea enzimelor din țesutul pulmonar. Factori fiziologici sunt și graviditatea (caracterizată prin hiposecreție gastrică și hipomotilitate digestivă), vârstele extreme (nou-născut – lipsa acidității gastrice; vârsta înaintată – hiposecreție cu hipoaciditate, hipomotilitate digestivă, diminuarea sistemelor transportoare).

Factorii patologici locali sau sistemici (febră, insuficiență cardiacă), de asemenea diminuează, prin mecanisme diferite, absorbția digestivă.

Asocierea altor medicamente (prin modificarea pH-ului digestiv, a motilității digestive, formarea de compuși insolubili, competiția pentru mecanismele transportoare etc.) sau chiar alimente pot întârzia absorbția și motilitatea digestivă, pot modifica pH-ul, fapt ce influențează, de asemenea, absorbția medicamentelor administrate peroral.

Calea orală este folosită atât pentru acțiunea locală a medicamentelor la nivelul tubului digestiv (antiacide, antiparazitare), cât și pentru acțiunea generală (sistemică).

Pentru administrarea medicamentelor pe cale orală sunt caracteristice unele avantaje și dezavantaje (Aurelia Nicoleta Cristea, 1999).

Avantajele căii orale de administrare a medicamentelor:

- Reprezintă o cale naturală, fiziologică de aport cu o autoadministrare comodă a medicamentelor.
- Poate fi utilă mai ales pentru administrări repetate și tratament de întreținere, precum și pentru medicamente cu efect retard.
- Poate fi locul activizării unor substanțe medicamentoase, de exemplu: uleiul de ricin inactiv este transformat prin intermediul lipazei pancreatice în

acid ricinoleic, activ pe chemoreceptorii intestinali, având astfel acțiune purgativă.

- ➢ Substanțele cu acțiune iritantă asupra mucoasei gastrice se pot administra „pe stomacul plin" (după masă), asociate cu mucilagii sau în forme farmaceutice enterosolubile.
- ➢ Substanțele cu gust sau miros neplăcut se pot incorpora în forme farmaceutice orale sau pot fi transformate în esteri.

Dezavantajele căii orale de administrare a medicamentelor:

- ❑ Latența (debitul acțiunii) este relativ mare și, deci, nu reprezintă o cale pentru urgențele medicale.
- ❑ Biodisponibilitatea este mai mică decât la administrarea parenterală, pentru că absorbția depinde de foarte mulți factori și poate fi uneori incompletă și variabilă. De aceea uneori dozele administrate *per os* sunt cu mult mai mari decât cele injectabile.
- ❑ Biodisponibilitatea este în mod particular influențată negativ de efectele primului pasaj intestinal (biotransformarea de către enzimele peretelui intestinal și bacteriile intestinale) și hepatic (biotransformarea de către sistemele enzimatice hepatice).
- ❑ Viteza absorbției intestinale este influențată și limitată de timpul de golire a stomacului.
- ❑ Absorbția este dependentă de funcționalitatea tractului gastrointestinal.
- ❑ Este inutilizabilă la bolnavii inconștienți (în comă), cu stare de vomă, în crize convulsive și la sugari.
- ❑ Calea orală nu se utilizează pentru substanțele medicamentoase:
  - care nu se absorb digestiv (de exemplu: streptomicina);
  - inactive în mediu acid (de exemplu: penicilina G);
  - inactivate de enzimele proteolitice (medicamente cu structură polipeptidică precum heparina, insulina, hormonul adrenocorticotrop);
  - inactivate în ficat mai mult de 50-70% prin efectul primului pasaj hepatic (de exemplu: hormonii steroizi).

Administrarea sublinguală reprezintă modalitatea optimală de administrare pentru medicamentele cu liposolubilitate mare și active în doze mici, sub formă de soluție sau comprimate sublinguale de dimensiuni mici. Mucoasa sublinguală este bine vascularizată și drenează sângele în sistemul venos cefalic, iar apoi în vena cavă superioară, ocolind filtrul hepatic și efectul primului pasaj hepatic. Administrarea sublinguală poate fi considerată cale de urgență în crizele de angină pectorală, astm bronșic, hipertensiune arterială paroxistică etc. Pe calea sublinguală pot fi administrate nitroglicerina, izoprenalina, metil-testosteronul, progesteronul, pregnina, aldosteronul, oxitocina, nifedipina.

O particularitate a căii sublinguale o reprezintă secreția salivară permanentă, care limitează timpul de contact dintre medicament și mucoasă, iar pe de altă parte,

face ca o parte din substanța activă să fie înghițită cu saliva, urmând a fi absorbită gastric și/sau intestinal.

Pentru administrarea sublinguală sunt caracteristice următoarele avantaje:

- absorbția rapidă și latența scurtă, datorită cărui fapt este considerată o cale de urgență de administrare a medicamentelor;
- evită degradarea medicamentelor sub influența sucurilor digestive (*de exemplu:* izoprenalina);
- ocolește bariera hepatică evitând consecințele primului pasaj hepatic.

Administrarea pe cale bucală. În acest caz medicamentele sunt plasate între gingie și buze sau gingie și peretele interior al obrazului. Calea bucală poate fi utilă pentru acțiune generală sau locală. Pentru acțiunea generală se întrebuințează comprimate bucale cu dizolvare lentă, până la 4 ore, iar în scopul acțiunii locale – comprimate cu dizolvare până la 1 oră.

Administrarea rectală a medicamentelor poate avea drept scop obținerea unor efecte locale sau sistemice. Presupune administrarea medicamentelor sub formă de supozitoare sau clismă în rect. Pentru acțiune generală se folosește la copii, la bolnavii inconștienți sau cu vărsături, cu leziuni buco-faringo-esofagiene, la bolnavii cu intoleranță gastrică, în cazul medicamentelor degradabile de către secrețiile digestive sau hepatice, sau medicamentelor iritante (analgezice, antipiretice, antiinflamatoare, antivomitive), cât și pentru efecte locale (antihemoroidale, antiseptice, purgative).

Fluxul sanguin rectal este drenat prin vena hemoroidală inferioară și medie în vena cavă inferioară și nu în sistemul portal. Astfel se face, că medicamentele administrate pe această cale ocolesc bariera hepatică.

Avantajele căii rectale de administrare a medicamentelor:

- ocolirea primului pasaj hepatic și a celui intestinal;
- posibilitatea utilizării la copii, bolnavi cu vărsături, inconștienți.

Dezavantajele căii rectale de administrare a medicamentelor:

- absorbția incompletă și inegală;
- apariția eventuală a reflexului de respingere a medicamentelor, fapt ce micșorează perioada de retenție a acestuia în rect, adică a timpului de contact. De aceea, pentru a asigura o bună toleranță locală, este necesar ca substanța activă și substanțele auxiliare ale medicamentului să nu fie iritante.

1.3.2. Căile parenterale de administrare

Administrarea prin injectare a medicamentelor poate avea următoarele motivații:

- medicamentul nu se absoarbe suficient prin alte căi;
- medicamentul este inactivat la nivelul tractului gastrointestinal sau constituie substratul efectului de prima trecere hepatică (în unele cazuri există alternativa administrării sublinguale, rectale sau intranazale);
- necesitatea obținerii unui răspuns rapid;
- imposibilitatea administrării medicamentului pe cale orală;
- asigurarea adaptării la regimul de tratament (pacienți necooperanți, psihopați).

Administrarea prin injectare permite obținerea unor efecte sistemice (calea intravenoasă, subcutanată, intramusculară, intraperitoneală) sau locale (infiltrații, cale intraarterială, intratecală, intraarticulară).

Căile parenterale (artificiale, prin injectare) pot fi divizate în trei grupe:

- ***intravasculare:*** intravenoasă (i.v.), intraarterială (i.a.), intracardiacă;
- ***extravasculare:*** intramusculară (i.m.), subcutanată (s.c.), intraosoasă;
- ***intraseroase:*** intraperitoneală, intrapleurală, intrapericardiacă, intraarticulară, subarahnoidiană.

Formele farmaceutice injectabile trebuie să fie sterile și apirogene, izotone sau slab hipertone, iar pH-ul 7,4.

Avantajele căilor parenterale de administrare a medicamentelor:

1. Manifestarea rapidă a efectului farmacologic.
2. Respectarea strictă a dozării.
3. Posibilitatea administrării medicamentelor degradate la administrarea pe cale orală.
4. Accesibilitatea în cazul bolnavilor inconștienți.

Dezavantajele căilor parenterale de administrare a medicamentelor:

1. Obligativitatea respectării unor standarde: sterilitate, apirogenitate.
2. Necesitatea unui personal medical calificat și a instrumentarului (aparaturii speciale).
3. Pericolul introducerii infecției.
4. Dureri la locul injectării.

Calea intravenoasă. Prin injectare în venele periferice, substanța medicamentoasă este introdusă direct în sângele venos, ceea ce asigură efect rapid, fiind calea de elecție în urgențe.

Administrarea intravenoasă este indicată în următoarele cazuri:

a) necesitatea instalării unui răspuns rapid: criză astmatică, criză epileptică, hiper- sau hipotensiune arterială, aritmii care periclitează viața, convulsii induse de anestezicele locale;

b) introducerea substituenților de sânge în hemoragii acute, antidoturilor în intoxicații, cardiotonicelor în edem pulmonar, insuficiență cardiacă acută etc.;

c) administrarea unor volume mari de soluții, până la 500 ml (în perfuzii, timp de ore).

Este folosită frecvent pentru anestezie rapidă în intervenții chirurgicale la nivelul cavității bucale.

Injectarea intravenoasă se va face în minim 1 minut, timp în care are loc un circuit complet al sângelui. Administrarea rapidă a soluțiilor poate determina precipitarea substanței medicamentoase, tromboflebită, efecte brutale la nivelul chemo- și baroreceptorilor din glomerusul și sinusul carotidian, și reflexe vegetative periculoase.

Pe cale intravenoasă se pot administra exclusiv medicamente hidrosolubile. Se pot injecta preparate iritante pentru țesuturi, soluții iritante ca urmare a pH-ului ce se abate de la valoarea 7,4, caracteristică pentru sânge și lichidul interstițial, sau/și

a unei presiuni osmotice mai mari de 0,9%. Se interzice administrarea substanțelor care produc hemoliză sau precipită proteinele plasmatice.

Calea intramusculară de administrare a medicamentelor. Administrarea medicamentelor pe cale intramusculară, folosită frecvent, asigură o dozare bine controlată, absorbția însă se caracterizează printr-o variabilitate largă. Viteza absorbției medicamentelor din mușchi în sânge depinde de mărimea moleculei substanței medicamentoase, solubilitatea acesteia, fluxul sanguin local.

Masajul local, căldura, substanțele vasodilatatoare asociate grăbesc absorbția. Soluțiile uleioase sau suspensiile microcristaline în apă, în cazul preparatelor retard, injectate intramuscular, formează depozite locale, din care substanța activă se eliberează lent, trecând treptat în sânge. Se asigură astfel un efect prelungit (de exemplu: benzatin benzilpenicilina). Volumul injectat intramuscular nu trebuie să depășească 5 ml. Această cale este indicată pentru obținerea efectelor generale și administrarea preparatelor farmaceutice cu efect retard (de exemplu: benzatin benzilpenicilina).

Absorbția la injectarea intramusculară este mai rapidă și mai puțin dureroasă comparativ cu cea subcutanată. Intramuscular se permite administrarea substanțelor lipo- și hidrosolubile și se interzice administrarea celor iritante pentru țesuturi.

Pentru injectarea intramusculară sunt admise următoarele forme farmaceutice: soluții și suspensii apoase, uleioase sau dizolvate în alți solvenți miscibili sau nemiscibili cu mediul interstițial. Soluțiile trebuie să fie izotone sau ușor hipertone și cu pH-ul ~ 7,4, iar volumul lor nu trebuie să depășească 20 ml.

Administrarea intramusculară a medicamentelor poate genera următoarele complicații: indurație locală, durere persistentă, eritem, abcese.

Calea subcutanată de administrare a medicamentelor realizează plasarea medicamentelor la nivelul dermului, manevră de obicei dureroasă. Absorbția se realizează lent, ca urmare a vascularizației reduse, iar volumul injectat trebuie să fie redus. Asocierea hialuronidazei poate crește cu 40% viteza absorbției, în timp ce substanțele vasoconstrictoare produc reducerea acesteia, injectarea subcutanată determină obișnuit efecte generale.

Subcutanat se injectează forme farmaceutice specifice:

- soluții apoase izotone cu pH=7,4, în volum de 0,5-2 ml. Se pot administra și volume mari (100-1000 ml) sub formă de perfuzii, timp de 1 oră;
- suspensii foarte fine de substanțe greu solubile ce se dizolvă lent (protamin – Zn – insulină);
- implante subcutanate de formă plată sau sferică. Implantul plat are o absorbție mai rapidă decât cel sferic;
- micropompe osmotice reîncărcabile (micropompe cu insulină).

Calea subcutanată poate fi folosită și pentru nutriția parenterală și prevenirea deshidratării organismului. Este contraindicată administrarea subcutanată a substanțelor iritante pentru țesuturi.

Caracteristica comparativă a căilor intravenoasă, intramusculară și subcutanată de administrare a medicamentelor este prezentată în tabelul 3.

Tabelul 3

Caracteristica unor căi parenterale de administrare a medicamentelor
(După V.M.Vinogradov şi coaut., 1972)

Indicii	*Calea de administrare a medicamentelor*		
	Subcutanat	*Intramuscular*	*Intravenos*
Latenţa efectului	10-15 min pentru majoritatea medicamentelor hidrosolubile		Maximal scurtă Instantaneu
Durata acţiunii	Mai mică comparativ cu calea orală		Mai mică în raport cu căile subcutanată şi intramusculară
Intensitatea acţiunii	În mediu de 2-3 ori mai mare decât pe calea orală în aceiaşi doză		În mediu de 5-10 ori mai mare comparativ cu administrarea orală
Sterilitatea preparatului	Strict obligatorie		Strict obligatorie
Solvenţi	Apă, ulei neutru		Exclusiv apa; în cazuri excepţionale – ultraemulsii oficinale
Solubilitatea medicamentului	Obligatorie	Parţială. Pot fi injectate suspensii apoase, uleioase	Strict obligatorie
Lipsa de proprietăţi iritante	Obligatorie (e posibilă necroza ţesuturilor)	Obligatorie	E de dorit; uneori se administrează substanţe sau soluţii iritante. După injectarea lor se „spală" vena cu ser fiziologic cald
Izotonicitatea soluţiei (izoosmoticitatea)	Obligatorie; soluţiile marcat izo- sau hipertonice provoacă necroza ţesuturilor		Nu este obligatorie în administrarea volumelor mici de soluţii (până la 20-40 ml)

Calea intraarterială de administrare a medicamentelor permite obţinerea unei concentraţii mai mari de medicament în regiunea irigată de artera dată, la nivelul organului vizat, comparativ cu administrarea intravenoasă. Este o cale rar folosită în tulburări circulatorii periferice grave, injectarea de substanţe radioopace în scop radiodiagnostic, administrarea regională de substanţe citotoxice.

Totuşi, principalul domeniu de aplicare a acestui mod este administrarea medicamentelor anticanceroase. Pe această cale se asigură, pe de o parte, mărirea concentraţiei de antineoplastic în zona tumorală, iar pe de altă parte, diminuarea concentraţiei acestuia în circulaţia sistemică, cu reducerea respectivă a efectelor adverse şi creşterea indicelui terapeutic.

Prezintă riscuri mari: spasmul arterial reflex cu ischemie locală acută consecutivă, tromboza, hematomul.

Calea intraosoasă de administrare a medicamentelor. După viteza distribuţiei substanţelor în organism, această cale se apropie de cea intravenoasă. Este inadmisibilă administrarea suspensiilor, soluţiilor uleioase, bulelor de aer. Se utili-

zează uneori în traumatologie pentru analgezia regională a extremității (introducerea anestezicului local în epifiza osului și aplicarea garoului mai sus de locul administrării). La această modalitate de administrare a medicamentelor se recurge destul de rar, mai frecvent forțat la ingerarea medicamentelor numai pentru acțiuni generale, substituenților plasmatici și chiar a sângelui în combustii (arsuri) vaste, inclusiv la copii (administrarea în osul calcaneu). Puncția osului este foarte dureroasă și necesită anestezie locală pe mersul acului.

Căile intraseroase de administrare a medicamentelor. Seroasele sunt membrane ce căptușesc cavitățile închise ale organismului (peritoneală, pleurală, pericardică, articulară). Ele sunt formate din două foițe între care există un spațiu capilar ce conține plasmă transsudată.

Căile intraseroase prevăd introducerea medicamentelor intraperitoneal (în peritoneu), intrapleural (în pleură), intrapericardiac (în pericard) și intraarticular (în capsula articulației).

Substanțele medicamentoase administrate intraperitoneal se absorb în volum deplin, spre deosebire de cele injectate în cavitățile pleurală, pericardiacă și la nivelul articulațiilor. Căile seroase sunt destinate, de regulă, tratamentului local.

Această cale de administrare a medicamentelor este rar utilizată din cauza durerilor provocate de injecție, riscului mare de introducere a infecției și de formare a aderențelor.

Calea intrarahidiană (intratecală) de administrare a medicamentelor. Substanțele medicamentoase se injectează în lichidul cefalorahidian introducând acul printre vertebrele lombare $L_2 - L_3$. Intratecal se administrează anestezice locale, în vederea obținerii anesteziei spinale; substanțe de contrast pentru diagnostic; citotoxice în caz de leucemie, cu implicarea sistemului nervos central; morfina - în dureri acute și cronice.

1.3.3. Căile externe de administrare (locale) a medicamentelor

Substanțele medicamentoase pot fi aplicate pe mucoasele conjunctivală, nazală, orală, faringiană, rectală, uretrală, vaginală, precum și cutanat. Particularitățile absorbției de pe mucoasele bucale și rectale au fost descrise mai sus (*vezi: Căile orale de administrare a medicamentelor*).

Calea nazală de administrare a medicamentelor permite obținerea unor efecte locale, iar în anumite situații poate fi abordată și în ideea obținerii unor efecte sistemice, deoarece mucoasa nazală este mai permeabilă și mai bogat vascularizată decât cea intestinală. În scopul manifestării efectului topic, calea nazală este utilă în rinite, inflamații, infecții locale, aplicându-se decongestive: camfor, uleiuri volatile, mentol ș.a.

Pentru obținerea acțiunii generale, se pot folosi intranazal gel de propranolol, concentrația plasmatică a preparatului în acest caz este aproape identică cu cea obținută la administrarea intravenoasă și superioară celei rezultate după administrarea orală; pulbere de hipofiză posterioară (adiurecrin – hormon antidiuretic) în caz de diabet insipid; nitroglicerina în vederea reducerii creșterii valorilor presiunii sanguine cu insuficiență ventriculară stângă sau ischemie miocardică acută, la efectuarea laringoscopiei și intubației traheale.

Administrării nazale se pretează următoarele forme farmaceutice:

- Soluții apoase (izo- și hipertonice) și uleioase, administrate sub formă de instilații, badijonaj, spălături, spray-uri și inhalații (în cazul substanțelor volatile);
- Pulberi, administrate prin prizare.

Calea inhalatorie (pulmonară) de administrare a medicamentelor. Absorbția medicamentelor la nivelul pulmonar prezintă o eficiență remarcabilă, datorită suprafeței mari de interacțiune, permeabilitatății crescute a epiteliului alveolar și irigației sanguine intense. În astfel de condiții se realizează un schimb bisensual rapid între aerul alveolar și sânge.

Administrarea pe cale inhalatorie a medicamentelor urmărește obținerea unor efecte locale și, mai rar, a celor sistemice.

Pentru acțiune generală se pot inhala:

- ❑ anestezice generale gazoase sau volatile (protoxid de azot, halotan, ciclopropan, metoxifluran etc.);
- ❑ vaccinuri.

Pentru acțiune locală se pot inhala:

- ➢ bronhodilatatoare (salbutamol, aminofilina), administrate în astm bronșic;
- ➢ expectorante din grupa mucoliticelor (acetilcisteină, bromhexină, ambroxol etc.);
- ➢ antiseptice și antibiotice administrate în bronșite, inflamații, infecții locale.

Pentru administrare pe cale inhalatorie sunt adecvate următoarele forme farmaceutice:

- gaze și lichide volatile administrate cu ajutorul unei aparaturi speciale;
- soluții apoase sau pulberi inhalate sub formă de aerosoli, administrate cu aparate speciale (nebulizatoare sau inhalatoare). Se disting două tipuri de inhalatoare:

a) dozatoare presurizate în care se menține o anumită presiune în elementele ermetic închise ale unui sistem;

b) dozatoare cu pulbere uscată.

Aerosolii asigură o dispersie fină de particule lichide sau solide în aer sau în alt gaz inert. Penetrarea particulelor aerosolului în tractul respirator depinde de mărimea particulelor acestuia. Astfel, particulele cu un diametru mai mare de 10 ηm sunt reținute în tractul respirator superior, cele cu un diametru 2-10 ηm ajung la nivelul bronhiilor mici și bronhiolelor, iar cele cu un diametru sub 2 ηm pătrund în alveole.

Inhalator se administrează aerosoli de diverse tipuri: *lichide, gazoase, solide* (pulberi). Circa 80% din cantitatea de aerosol ajunge în urma deglutiției în stomac, fiind absorbită la acest nivel, fapt ce poate determina apariția efectelor sistemice.

Calea conjunctivală de administrare a medicamentelor urmărește obținerea unor efecte locale în mioză, midriază, reducerea presiunii intraoculare, efect decongestionant, antiinflamator, antimicrobian.

Forme farmaceutice specifice căii conjunctivale de administrare

1. Soluții apoase, soluții și suspensii uleioase. Soluțiile oftalmice trebuie să îndeplinească un șir de exigențe:

- sunt preferabile soluțiile izotone;
- soluțiile hipertone sunt acceptabile, fiind relativ bine tolerate, deși nu modifică favorabil permeabilitatea corneană;
- soluțiile hipotone favorizează permeabilitatea, dar nu sunt bine tolerate, provocând ulcerații corneene;
- pH-ul preferabil este 7,4 - 8,0. Nu sunt iritante soluțiile cu pH = 7,4 - 9,6.

Un neajuns al instilațiilor conjunctivale este pierderea unei cantități de medicament prin drenaj. Pierderea este proporțională cu volumul de lichid instilat.

2. Unguente oftalmice cu temperatura de topire în jur de 33°C. Ele prelungesc timpul de contact al mucoasei cu medicamentul până la 24 de ore.

3. Formele farmaceutice moderne. Este vorba de sistemele terapeutice oftalmice (STO) cu eliberare programată prelungită. De exemplu, sistemul adeziv „Ocusert" cu pilocarpină este un rezervor între două membrane ce controlează difuzia substanțelor active timp de mai multe zile.

4. Implante terapeutice solubile (ITS). Drept exemplu poate servi lacrisertul care conține lacrimi artificiale și este utilizat în deficitul lacrimal din boala ochiului sec.

5. Lentile simple hidrofile.

Administrarea locală a medicamentelor permite obținerea unor concentrații intraoculare superioare celor rezultate din administrarea generală. Un studiu experimental cu cloramfenicol a arătat că administrarea acestuia sub formă de unguent 1% determină o concentrație a acestuia în umoarea apoasă de 20 mg/ml, în timp ce doza intravenoasă de 100 mg/kg realizează o concentrație numai de 2 mg/ml. Pe lângă efectele locale, în anumite circumstanțe, pot apărea și efecte sistemice ca urmare a drenării medicamentelor prin canalul lacrimonazal în cavitatea nazală și ulterior în tractul digestiv. Astfel, au fost semnalate cazuri de anemie aplastică la pacienții tratați cu cloramfenicol în soluție sau unguent oftalmic. Administrarea oculară a fenilefrinei poate determina creșteri însemnate ale presiunii arteriale.

Calea cutanată de administrare a medicamentelor. Tegumentul este alcătuit din trei straturi distincte: epidermul, dermul și țesutul adipos subcutanat.

Epidermul este o structură nevascularizată, polistratificată. Componența superioară a acestuia, stratul cornos, alcătuit din celule cheratinizante și impregnate cu sebum, constituie principalul obstacol în calea pătrunderii structurilor chimice hidrofile. *Dermul* este o zonă intens vascularizată, de aceea la nivelul lui substanțele au șansa de a pătrunde în circulația sistemică.

Caracteristicile generale ale unei bariere lipidice face ca tegumentele să se opună pasajului moleculelor ionizate. Pierderea integrității tegumentare, cu deranjarea stratului epidermic (psoriazis, micoze), dispariția lui (arsuri, leziuni, ulcerații sau inflamații) determină amplificarea ratei absorbției moleculelor, inclusiv a celor ionizate. Substanțele neutre și cu liposolubilitate marcată au șansa de a penetra tegumentele și de a genera efecte sistemice, terapeutice sau toxice.

Pielea, fiind o membrană biologică lipidică, este permeabilă pentru gaze, substanțe volatile (solvenți organici, salicilatul de metil), substanțe organice liposolubile cu greutate moleculară mică (compuși fosfoorganici etc.).

Calea cutanată este utilizată pentru acțiune:

1. ***Locală***, în afecțiuni dermatologice (medicamente antipruriginoase, antiinflamatoare, antimicrobiene, antifungice, antivirale, cheratoplastice și cheratolitice).
2. ***Reflexă***, cu efecte generale benefice (salicilatul de metil, sinapismele etc.).
3. ***Generală***, în formele moderne TTS (dispozitive terapeutice transdermale), cu eliberare programată și prelungită a substanței active.

Pentru aplicare topică cutanată sunt recomandate următoarele forme farmaceutice: *soluții apoase și uleioase, emulsii, unguente, paste, creme, geluri, emplastre, cataplasme*.

Forme farmaceutice moderne sunt dispozitivele terapeutice transdermice (TTS), care prezintă un rezervor foarte mic, cu substanță activă adezivă, care poate fi aplicat pe piele la nivelul brațului, precordial, după ureche etc. Substanța activă este cedată dozat printr-o membrană semipermeabilă. TTS conțin substanțe active cu coeficient de partaj lipide-apă favorabil. De exemplu: TTS cu nitroglicerină (antianginos), clonidină (antihipertensiv), scopolamină (antiemetic).

Modul de administrare – badijonări, comprese, aplicații, frecții, băi. O formă specială de administrare este galvanoionoterapia sau ionoforeza, în care absorbția este favorizată de curentul electric, soluția cu ionul activ fiind plasată la electrodul cu același semn.

Calea vaginală de administrare a medicamentelor. Un număr mare de produse farmaceutice sub formă de comprimate, unguente, soluții, ovule etc. se administrează pe cale intravaginală în intenția virtuală de a se obține diverse efecte locale: antibacteriene, antifungice, antipruriginoase, redresări ale modificărilor morfologice de la nivelul mucoasei vaginale, prevenirea sarcinii.

Posibilitatea absorbției sistemice a medicamentelor de la nivelul mucoasei vaginale este acceptată. Deocamdată dispunem de puține informații cu privire la posibilitatea administrării medicamentelor pe cale vaginală în scopul obținerii unor efecte sistemice.

În practica stomatologică importantă este calea externă de administrare a medicamentelor: badijonările, gargarizările (clătirile), băițele, aplicațiile pe mucoasa bucală și țesuturile dentare. În aceste cazuri, substanța medicamentoasă trebuie să manifeste acțiunea numai local, la locul administrării și să nu se absoarbe. Utilizarea căii orale: administrarea comprimatelor, drajeurilor, mixturilor etc., de asemenea, căile injectabile se practică în stomatologie pentru atingerea efectului resorbtiv, care apare după absorbție. Aceasta este necesară în caz de flegmane, osteomielite, stomatite etc. (se administrează antibiotice, vitamine etc.). În practica stomatologică uneori se utilizează calea injectabilă în pliurile tunicii mucoasei cavității bucale pentru atingerea mai rapidă și sigură a efectului decât la administrarea externă (de exemplu, în stomatite, în gingivite, în plică se injectează preparate enzimatice, vitamine).

1.4. Biodisponibilitatea medicamentelor

Căile de administrare, particularităţile fizico-chimice ale medicamentelor, caracteristicile formei farmaceutice, precum şi starea funcţional-biochimică a organismului determină valoarea biodisponibilităţii preparatelor farmacologice.

Biodisponibilitatea este parametrul farmacocinetic exprimat prin cantitatea de substanţă activă şi nemodificată, eliberată dintr-o formă farmaceutică şi absorbită în circulaţia sistemică şi viteza acestui proces. Din punct de vedere al metodologiei de determinare, se disting două tipuri de biodisponibilitate – absolută şi relativă. În cazul administrării intravenoase, biodisponibilitatea este de 100%, deci este absolută. În alte căi de administrare, biodisponibilitatea medicamentelor se situează sub 100%, deci este relativă. Relativitatea biodisponibilităţii este determinată de particularităţile absorbţiei parţiale şi de eventualitatea pasajului hepatic al unei fracţii din doza administrată. Metoda de determinare a biodisponibilităţii relative este expusă în compartimentul „Parametrii farmacocinetici".

1.5. Transportul şi distribuţia medicamentelor

Transportul medicamentelor de la nivelul căii de administrare şi distribuţia în diverse structuri morfofuncţionale se realizează prin intermediul fluxului sanguin. Odată absorbite, medicamentele se diluează în volumul sanguin total.

Transportarea substanţelor medicamentoase în plasmă se realizează sub diferite forme:

a) legată de proteinele plasmatice;
b) liberă, dizolvate în plasmă;
c) prin intermediul elementelor figurate.

a) Transportarea medicamentelor sub formă legată de proteinele plasmatice

Un număr mare de medicamente se leagă nespecific şi reversibil cu albuminele din plasma sanguină. Acestea leagă atât medicamente acide (acid salicilic, fenilbutazonă, fenitoină, acid valproic ş.a.), cât şi bazice (lidocaină, benzodiazepine, indometacină, chinidină etc.). La transportul unor substanţe medicamentoase participă într-o măsură mai limitată β-globulinele şi α_1-glicoproteinele. Ultimele leagă, în special, medicamentele bazice: lidocaină, propranolol, tubocurarină, chinidină etc.

Gradul de legare a medicamentelor de proteinele plasmatice oscilează în limite mari chiar şi în cadrul aceleiaşi grupe de preparate farmacologice. De exemplu, legarea digitoxinei de proteinele plasmatice este de circa 95%, iar a strofantinei – numai 5%. Capacitatea de conjugare a medicamentelor cu proteinele plasmatice poartă repercusiuni practice şi anume:

1. Moleculele de medicament legate de proteinele plasmatice nu difundează în ţesuturi şi nu participă în efectele farmacologice şi toxice; ele reprezintă un fel de rezervă a preparatului, completând în plasmă fracţia liberă a preparatului şi asigurând pe măsura epuizării ei, prelungirea efectului medicamentos. Mai mult ca atât, prin legarea de proteine, îndeosebi de globuline, medicamentele pot căpăta şi proprietăţi antigenice, provocând apariţia anticorpilor specifici, care la o administrare repetată a medicamentelor pot genera o reacţie alergică. Substanţele medicamentoase legate

în procent mare sunt supuse proceselor de biotransformare și eliminare lentă, durata de acțiune fiind mare. De exemplu, digitoxina (forma legată = 95%) se elimină în totalitate în 1-3 săptămâni, iar strofantina (forma legată = 5%) în 1-3 zile.

2. Diferite preparate din șirul acizilor sau bazelor sunt capabile să concureze pentru zonele comune de legare, să se înlăture reciproc din aceste zone, sporind concentrația fracției plasmatice și tisulare libere farmacologic active.

3. Legarea medicamentelor de proteinele plasmatice, mai ales dacă ea poartă un caracter destul de trainic, reține esențial viteza detoxifierii și eliminării preparatului.

4. Capacitatea de legare a sângelui diminuează esențial în carență proteică, maladiile hepatice, combustii vaste, la substituirea hemoragiei cu soluții neproteice etc. (vezi tab. 4).

5. Legarea moleculelor ionizate depinde de pH-ul plasmatic. Pentru medicamentele cu caracter acid (ex. barbituricele) ea scade considerabil în acidoză.

Tabelul 4

Stările patologice care influențează concentrația albuminelor plasmatice

Stări patologice care produc:	
hipoalbuminemie	***hiperalbuminemie***
Arsuri Boli hepatice Boli inflamatorii Fracturi Infecții acute Infarct de miocard Intervenții chirurgicale Malnutriție Neoplasmă Sindrom nefrotic și renal	Afecțiuni ginecologice Mialgii Schizofrenie Tumori benigne

b) Transportarea medicamentelor sub forma liberă dizolvată în plasmă

Substanțele rămase libere în plasmă difundează din patul sanguin în țesuturi în funcție de proprietățile lor fizico-chimice și de particularitățile țesuturilor. Distribuția medicamentelor în organism este dirijată de afinitatea lor pentru diverși constituenți celulari și de factorii care influențează pasajul prin membranele biologice. Pentru a ajunge la punctul țintă de acțiune, medicamentele trebuie să traverseze două bariere:

- în compartimentul interstițial, prin membrana capilară;
- în compartimentul intracelular, prin membrana celulară.

Distribuția medicamentelor în țesuturi și organe poate fi uniformă și neuniformă. *Distribuția uniformă* reprezintă difuziunea proporțională a medicamentelor în toate țesuturile. Astfel penetrează alcoolul, narcoticele. *Distribuția neuniformă* (selectivă) se caracterizează prin acumularea unor produse farmaceutice în anumite țesuturi într-o concentrație mai mare decât cea sanguină, în funcție de afinitatea lor față de aceste țesuturi. De exemplu, acumularea iodului în tiroidă, fierului în țesutul reticulohistocitar, calciului și fosforului în oase, glicozidelor cardiace în cord, acrichinei și vitaminei B_{12} în ficat.

Pentru unele substanțe biologic importante există proteine transportoare sanguine speciale, care înfăptuiesc transferul orientat în organele-consumatoare. De exemplu, siderofilina, care asigură cu fier măduva osoasă.

c) Transportarea medicamentelor prin intermediul elementelor figurate

Transportul preparatelor farmaceutice pe această cale este limitată, în acest proces fiind implicate eritrocitele. Pasajul substanțelor medicamentoase prin membrana eritrocitară depinde de gradul de liposolubilitate al acestora. În acest caz este posibilă formarea methemoglobinei (nitrații, sulfamidele) sau hemoliza, mai ales, la bolnavii cu insuficiență de G-6-FDH.

1.6. Interacțiunea medicamentelor cu nutrimentele și procesele digestive

Problema interacțiunii medicamentelor cu alimentele rămâne în permanentă actualitate, întrucât administrarea substanțelor medicamentoase fără a ține cont de timpul mesei (pe nemâncate sau după mese) poate genera diverse reacții adverse, diminuând sau **anihilând** efectul curativ.

Farmaciștii și medicii practicieni trebuie să cunoască, pe de o parte, modificările suportate de preparatele medicamentoase administrate oral la interacțiunea cu alimentele propriu-zise, cu sucurile și procesele digestive, iar, pe de altă parte, rolul componentelor alimentelor în asigurarea absorbției preparatelor farmacologice în sânge.

Interferența medicamentelor la administrarea lor orală cu diverse ingrediente ale alimentelor poate exercita influență marcată asupra manifestării efectului farmacologic, de asemenea poate fi cauza apariției complicațiilor farmacoterapiei. În sfârșit, utilizarea îndelungată a medicamentelor (de exemplu: de către persoane în vârstă, în cazul maladiilor cronice) poate determina, de asemenea, dereglarea digestiei, apetitului și asimilării alimentelor.

Sunt posibile următoarele variante ale interferenței medicamentelor cu nutrimentele:

- Influența alimentelor asupra absorbției și biodisponibilității preparatelor farmacologice
- Acțiunea substanțelor medicamentoase asupra absorbției nutrimentelor din tractul digestiv
- Influența alimentelor și compușilor lor biologic activi asupra metabolismului și efectelor farmacologice ale medicamentelor

Influența alimentelor asupra absorbției și biodisponibilității preparatelor farmacologice. Modificarea absorbției substanțelor medicamentoase sub influența alimentelor poate fi condiționată de variațiile secreției gastrice și pH-lui, conținutului gastric, precum și de durata aflării alimentelor în stomac. Mediul acid al stomacului și cel alcalin al intestinului exercită influență asupra stabilității preparatelor și vitezei tranzitului intestinal. Deoarece ponderea absorbției gastrice a medicamentelor este redusă, accelerarea evacuării stomacului va amplifica rata absorbției intestinale a medicamentelor. Suprimarea evacuării gastrice poate fi determinată de dieta bogată în lipide și acizi grași, de concentrațiile mari de electroliți și de viscozitatea crescută a alimentelor ingerate.

Absorbţia medicamentelor este influenţată şi de conţinutul calitativ al hranei. Astfel, la utilizarea concomitentă a lactatelor, care de regulă sunt bogate în calciu, şi a preparatelor din şirul tetraciclinelor, absorbţia ultimelor se reduce considerabil, ca urmare a formării complexului cazeinatului de potasiu cu antibioticul. Tetraciclinele se conjugă şi cu fierul din componenţa alimentelor.

Absorbţia multor substanţe medicamentoase din tractul digestiv este influenţată de următoarele ingrediente ale alimentelor: zahărul, aminoacizii, acizii graşi, sterinele, fitosterinele, ionii metalelor etc. Prezenţa acestor substanţe în hrana consumată scade viteza absorbţiei barbituricelor, izoniazidului, penicilinelor, rifampicinei, salicilaţilor, glicozidelor cardiace etc. şi sporeşte absorbţia amitriptilinei, propranololului, grizeofulvinei, fenitoinei, carbamazepinei, etilbiscumacetatului, acenocumarolului. Pentru a exclude interacţiunea medicamentelor cu hrana, în lipsa unor indicaţii speciale, este recomandată administrarea medicamentelor „pe nemâncate (pe stomacul gol)", adică între mese. Excepţie fac substanţele medicamentoase care irită mucoasele. Acestea se vor administra după mese sau asociate cu lapte.

Acţiunea substanţelor medicamentoase asupra absorbţiei nutrimentelor în tubul digestiv. La administrarea unor medicamente se inhibă din diverse motive absorbţia nutrimentelor. Enumerăm principalele dintre ele:

- ❑ inhibiţia enzimelor digestive din lumenul tubului digestiv şi din mucoasa gastrică şi intestinală;
- ❑ lezarea directă a mucoasei intestinului subţire;
- ❑ legarea şi precipitarea de către medicamente a componentelor alimentelor;
- ❑ modificarea proprietăţilor fizico-chimice ale nutrimentelor.

Influenţă marcată asupra absorbţiei nutrimentelor exercită următoarele grupe farmacologice:

- antibioticele, anticoagulantele, barbituricele, anticonvulsivantele, contraceptivele perorale, antidiabeticele orale, nicotina, acidul acetilsalicilic ş.a., inhibă absorbţia vitaminelor hidro- şi liposolubile,
- antiacidele (hidroxidul de aluminiu, oxidul de magneziu, carbonaţii de magneziu şi de calciu) dereglează absorbţia aminoacizilor, glucozei, vitaminei A şi vitaminelor grupei *B*, a unor substanţe minerale, fosfaţilor alimentari. Astfel, la administrarea îndelungată a hidroxidului de aluminiu, almagelului, se dezvoltă hipofosfatemia, se dereglează structura ţesutului osos, se inhibă hematopoieza. Adsorbantele (cărbunele activat, amidonul, caolina) dereglează absorbţia proteinelor, glucidelor, vitaminelor, alcaloizilor, substanţelor minerale,
- purgativele micşorează absorbţia tuturor nutrimentelor şi vitaminelor, accelerând viteza tranzitului intestinal. Utilizarea îndelungată a purgativelor poate provoca hipokaliemie, hipocalciemie, alcaloză şi hipoproteinemie. Acţiune inhibantă mai puternică manifestă purgativele saline (sulfatul de sodiu şi sulfatul de magneziu). Ele cresc presiunea osmotică în lumenul intestinului reţinând atât absorbţia apei, cât şi eliminarea ei din ţesuturi în tractul digestiv;

- colinomimeticele şi anticolinesterazicele (aceclidina, neostigmina, ambenoniul) şi beta-adrenoblocantele (propranololul, atenolul, talinololul) stimulează secreţia glandelor mucoasei tubului digestiv şi măresc activitatea motorie a intestinului, ceea ce contribuie la micşorarea absorbţiei nutrimentelor şi grăbirea evacuării lor din organism. Colinoblocantele (atropina, platifilina, pahicarpina, pempidina) şi beta-adrenomimeticele (salbutamolul, fenoterolul), dimpotrivă, inhibă peristaltismul intestinal, mărind astfel durata de contact a bolului alimentar cu mucoasa, contribuind la mărirea absorbţiei nutrimentelor.

Tranchilizantele (diazepamul, tofizopamul) deregleazǎ absorbţia acidului folic, vitaminei B_{12}, acidului glutamic, sărurilor de magneziu, de calciu şi de cupru.

Influenţa alimentelor şi componenţilor lor biologic activi asupra metabolismului şi efectelor farmacologice ale medicamentelor. Unele alimente conţin substanţe biologic active care pot influenţa farmacodinamia medicamentelor utilizate concomitent. De exemplu, brânzeturi, ficatul de pasăre, scrumbia marinată şi afumată, drojdiile, berea, vinurile (risling, heres) conţin tiramină, care manifestă efect vasoconstrictor şi este predecesorul aminelor biogene active (serotonina). Administrarea inhibitorilor monoaminoxidazei (nialamid, iprazid) după consumarea unora din produsele enumerate induce potenţarea efectului vasoconstrictor şi hipertensiv până la instalarea puseului hipertensiv.

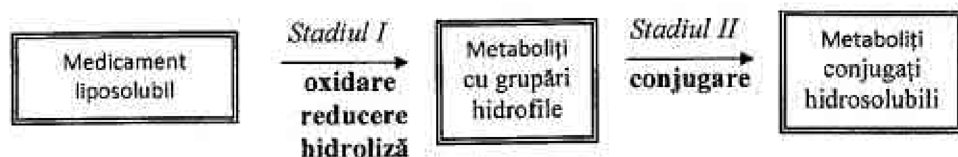
Unele legume (varza, salata, ridichea) conţin progvatrină, substanţă biologic activă, cu acţiune antitiroidiană. Utilizarea asociată a acestor legume cu preparatele care atenuează funcţia glandei tiroide (tiamazolul, diiodtirozina) sporesc efectul terapeutic al acestora. Castraveţii, dovleceii, pătrunjelul conţin în cantităţi mari ascorbatoxidoză, care catalizează reacţia de oxidare a acidului ascorbic (vitamina C). Peştele conţine tiaminază care provoacă scindarea hidrolitică a tiaminei (vitamina B_1). Produsele alimentare ce conţin sulf (ouă) contribuie la formarea methemoglobinei, micşorând capacitatea hemoglobinei de a transporta oxigenul. Folosirea abuzivă a produselor din carne modifică pH-ul urinei accelerând eliminarea din organism a medicamentelor (cu caracter slab acid sau bazic), reducând astfel efectul lor farmacologic.

Substanţele biologic active din alimente sunt capabile să modifice şi procesele biotransformării medicamentelor la nivelul ficatului, atât pe calea inducţiei cât şi a supresiei activităţii enzimelor de metabolizare a substanţelor medicamentoase.

1.7. Biotransformarea medicamentelor

Biotransformarea reprezintă etapa farmacocinetică de dezintoxicare specifică a organismului prin care se subînţelege un complex de transformări fizico-chimice şi biochimice ale medicamentelor în urma cărora compuşii liposolubili sunt convertiţi în metaboliţi mai polari sau ionizate, hidrosolubile, ce se elimină uşor prin urină şi nu sunt reabsorbite.

Drept rezultat al metabolizării se modifică şi farmacodinamia medicamentelor. Cel mai frecvent are loc inactivarea medicamentelor (detoxicarea). În unele cazuri, dimpotrivă, din metaboliză rezultă compuşi activi.



Biotransformarea medicamentelor are loc în două etape:

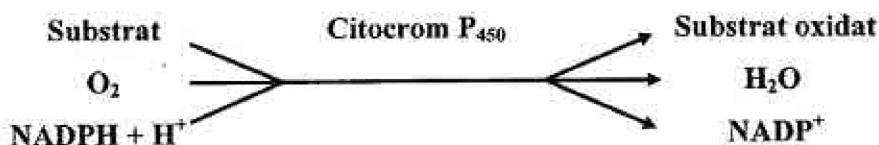
- *etapa I* cuprinde reacții de oxidare, reducere și hidroliză. Pe parcursul acestei etape, medicamentele sunt supuse unor transformări chimice, rezultând metaboliți cu grupări funcționale polare de tip hidroxil, carboxil, amină.
- *etapa II* include diverse reacții de conjugare a metaboliților rezultați în prima etapă.

Etapa I de biotransformare a medicamentelor

Oxidarea medicamentelor

Reacțiile de oxidare pot fi microzomale și nemicrozomale, prevalând cele realizate prin implicarea enzimelor microzomale hepatice. În cazul oxidării, substratul medicamentos este supus acțiunii a doi factori principali – NADPH și citocromul P_{450}.

Reacția principală decurge după următoarea schemă:



Procesele de oxidare pot fi catalizate și de enzimele nonmicrozomale: monoaminoxidaza, xantinoxidaza, tirozin hidroxilaza și triptofan hidroxilaza.

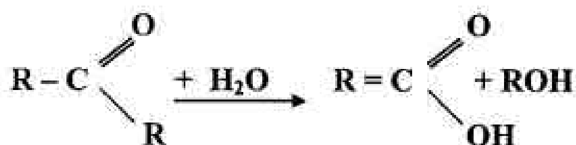
Reducerea medicamentelor

Reacțiile de reducere sunt mai puțin frecvente în procesul de biotransformare a medicamentelor. Enzimele, care participă la reducerea medicamentelor, se numesc *reductaze* (aldehidreductazele, nitroreductazele). Prin reducere, aldehidele sunt convertite în alcooli primari (cloralhidrat, tricloretanol), iar cetonele în alcooli secundari (estrona, estradiolul). În urma reducerii cortizonului și prednizolonului se obțin metaboliți activi: hidrocortizonul și prednizolonul. Digoxina este redusă în porțiunea distală a intestinului de către bacteriile anaerobe, rezultând inactivarea sa.

Hidroliza medicamentelor cu formarea de compuși inactivi

Hidroliza enzimatică reprezintă modalitatea prin care sunt metabolizate medicamentele cu structură esterică sau amidică cu formarea de compuși reactivi. La hidroliza medicamentelor participă esterazele și amidazele. Esterazele sunt prezente în sânge, ficat, rinichi și alte țesuturi.

Pe această cale se pot metaboliza cloramfenicolul, glicozidele, suxametoniul, procainamidele, penicilinele etc. Schematic procesul se prezintă astfel:



Etapa a II-a de biotransformare a medicamentelor

În cursul acestei etape, medicamentele sunt supuse procesului de conjugare cu următorii metaboliţi: acid glucuronic, acid acetic, sulfaţi, grupări metilice. Compuşii conjugaţi devin foarte hidrosolubili. Drept exemplu al unei astfel de reacţii poate servi *glucurono-conjugarea* în care acidul uridindifosfat glucuronic interacţionează cu structurile medicamentoase la nivelul grupelor funcţionale OH, SH, NH_2 sau COOH sub acţiunea catalitică a glucuronil-transferazei, enzimă microzomală hepatică.

Glucurono-conjugării sunt supuşi următorii compuşi endogeni: *bilirubina, hormonii steroizi de toate tipurile, tiroxina, triiodtironina şi metaboliţii de tip catecol, derivaţii catecolaminelor.*

Reacţiile *de conjugare prin acetilare* se realizează prin transferarea radicalului acetil-coenzimei A la nivelul atomului de azot al aminelor primare, cu formarea legăturii de tip amidic. În aceste reacţii participă acetiltransferaza. Acetilarea izoniazidei, hidralazinei, sulfametazinei, acidului paraaminosalicilic se desfăşoară la nivel hepatic, în timp ce acizii *p*-aminobenzoic, *p*-aminosalicilic şi sulfanilamida sunt acetilaţi extrahepatici.

Sulfoconjugarea constă în transferul radicalului sulfat şi necesită prezenţa sulfotransferazei, prezentă în intestin, ficat, rinichi. Sulfoconjugării pot fi supuse: *morfina, salicilamidul, terbutalina* ş.a.

Metilarea este o variantă de conjugare ce constă în transferul radicalului metil din structura adenozilmetioninei, cu formarea de derivaţi de tip *N*-metil, *O*-metil (metoxi), *S*-metil. Reacţia este catalizată de transferaze relativ specifice.

Metilarea aminelor biogene (norepinefrina, epinefrina, histamina, serotonina) modifică considerabil activitatea lor farmacologică. Metilării sunt supuşi, de asemenea, compuşii de tip piridinic (nicotina, acidul nicotinic şi derivaţii lui).

Modificarea biotransformării la acţiunea substanţelor medicamentoase

Substanţele medicamentoase, precum şi alţi compuşi chimici, pătrunzând în organism, influenţează, de regulă, activitatea enzimelor participante la metabolizarea xenobioticelor. În consecinţă este posibilă sporirea activităţii acestor enzime, sau, dimpotrivă, suprimarea acesteia.

Inducţia enzimelor de metabolizare a medicamentelor

Substanţele, care sporesc activitatea enzimelor de metabolizare a medicamentelor, se numesc *inductori*. În prezent se cunosc peste două sute de astfel de substanţe. Utilizarea preparatelor farmacologice în asociere cu inductorii accelerează, de regulă, inactivarea medicamentelor sau a produşilor lor de metabolizare, reducând durata acţiunilor, efectul farmacologic şi toxicitatea.

Un număr mare de medicamente, din diferite grupe farmacodinamice, produc inducție enzimatică. Exemple de astfel de medicamente sunt prezentate în tabelul 5.

Ca urmare a inducției, medicamentele se inactivează mai rapid, efectul lor scade, durata acțiunii se micșorează, dacă inductorul se administrează cronic. Inducția enzimelor este un proces reversibil, inductorii înșuși pot provoca fenomenul rebound. Fenomenul inducției enzimelor potențial poate fi utilizat pentru mărirea rezistenței organismului la anumite toxice.

Tabelul 5

Inductorii enzimatici și medicamentele metabolizate accentuat

Medicament-inductor enzimatic	*Medicamente metabolizate accentuat de către agentul inductor enzimatic*
Carbamazepină	Fenitoină, warfarină
Cloralhidrat	Dicumarol
Alcoolism cronic	Alcool etilic, fenazonă, fenobarbital, fenitoină, izoniazidă, meprobamat, tolbutamidă, warfarină
Glutetimidă	Glutetimidă, noramidopirină, warfarină
Griseofulvină	Warfarină
Meprobamat	Meprobamat
Fenazonă	Dihidrocortizon, warfarină
Fenobarbital	Acetanilidă, amidopirină, chinină, cloramfenicol, clorpromazină, codeină, desipramină, dexametazonă, dicumarol, digitoxin, estradiol, etanol, fenilbutazonă, fenitoină, griseofulvină, hexobarbital, meprobamat, noramidopirină, nortriptilină, pentobarbital, prednison, stricnină, testosteron, tiroxină, warfarină
Fenilbutazonă	Amidopirină, digitoxină, dihidrocortizon, fenilbutazonă
Fenitoină	Dexametazonă, dicumarol, digitoxină, dihidrocortizon, fenobarbital, tiroxină
Rifampicină	Dicumarol, estrogeni, warfarină

Inhibiția (supresia activității enzimelor) biotransformării medicamentelor

Sunt cunoscute un număr mare de substanțe medicamentoase capabile să reducă sau să inhibe activitatea enzimelor metabolizante ale compușilor chimici, inclusiv ale medicamentelor. Astfel de substanțe se numesc *inhibitori* sau *supresori*. Ei măresc durata acțiunii și toxicitatea medicamentelor (tab. 6).

Tabelul 6

Inhibiția biotransformării medicamentelor la administrarea lor concomitentă cu alte preparate

Substanțele care inhibă metabolismul altor compuși	*Substanțele, metabolismul cărora este inhibat*
Nialamid Amitriptilină	Dopamină Tiramină Serotonină Norepinefrină Digoxină

Alopurinol	Ciclofosfamidă Uricozurice (probenecid)
Butadion	Butamid, Fenitoină
Aminazină	Fenitoină
Levomicetină	Butamid, Fenitoină
Disulfiram	Etanol Anticoagulante cumarinice (warfarină) Fenitoină Benzodiazepină
Izoniazidă	Sulfamide hipoglicemiante (tolbutamid)
Cimetidină	Anticoagulante cumarinice (warfarină) Teofilină Lidocaină Benzodiazepine (diazepam, clordiazepoxid)
Anticoagulante cumarinice	Sulfamide hipoglicemiante Fenitoină

Sunt deosebit de periculoase asocierile anticoagulantelor cumarinice sau sulfamidelor hipoglicemiante cu medicamente inhibitori enzimatici. În acest caz pot apărea accidente hemoragice sau, respectiv, hipoglicemie, până la comă hipoglicemică.

Generalizând cele spuse despre modificarea biotransformării la acțiunea substanțelor medicamentoase putem afirma că:

- consecințele inducției enzimatice sunt corelate cu particularitățile medicamentelor supuse biotransformării. Dacă metaboliții rezultați sunt inactivi, inductorii enzimatici determină reducerea potenței și duratei activității farmacodinamice, efectele farmacodinamice se susțin sau se intensifică prin convertirea medicamentului în metaboliți activi. În cazul promedicamentelor, inducția enzimatică accelerează transformarea acestora în metaboliți activi. În alte situații, inducția enzimatică poate facilita apariția și intensificarea efectelor toxice;
- spre deosebire de inducția enzimatică, care, în linii generale, nu periclitează uzual funcțiile vitale, inhibiția enzimatică prin acumularea medicamentelor până la concentrații toxice, poate determina efecte adverse de o gravitate extremă.

1.8. Epurarea medicamentelor din organism

Prin epurare se subînțelege procesul sumar al biotransformării și excreției (eliminării) substanțelor medicamentoase din organism. Întrucât procesele biotransformării medicamentelor au fost deja expuse, în continuare ne vom referi la etapa eliminării lor din organism.

Medicamentele se pot elimina pe mai multe căi simultan: renală, digestivă, respiratorie, cutanată, prin secreții (lacrimi, salivă, secreție biliară, secreție lactată), însă hotărâtoare este cea renală.

Excreția renală

Rinichii sunt implicați în eliminarea tuturor medicamentelor și metaboliților lor. Excreția renală a medicamentelor este un fenomen complex, care implică cel puțin unul din procesele formării urinei: filtrarea glomerulară, secreția tubulară și resorbția tubulară.

Filtrarea glomerulară se realizează prin pereții capilarelor din glomerulul Malpighi, situat în capsula Bawmann. În urina primară pot pătrunde substanțele hidrosolubile neutre, moleculele liposolubile, precum și substanțele lipo- și hidrosolubile neconjugate. Din cei 180 litri de ultrafiltrat glomerular formați în 24 de ore, doar 1,5 litri reprezintă cantitatea de urină finală. Adică, rolul filtrării glomerulare în eliminarea substanțelor medicamentoase din organism este minoră.

Secreția tubulară este un proces de transport activ, desfășurat la nivelul tubului contort proximal, cu implicarea unor sisteme transportoare specializate. Prin secreția tubulară, medicamentele difundează din capilarele sanguine în lumenul tubular, împotriva gradientului de concentrație. Prin intermediul acestui mecanism, din organism sunt eliminate penicilinele, salicilații, unele diuretice, precum și metaboliții lor conjugați cu acidul glucuronic, sulfuronic, acetic, glicina etc. Deși secreția tubulară reprezintă cel mai rapid mecanism de evacuare a medicamentelor din organism, ponderea ei în excreția renală sumară cedează celei exercitate la nivelul resorbției tubulare.

Resorbția tubulară. Medicamentele, care nu au fost evacuate din organism în primele două etape (filtrarea glomerulară și secreția tubulară), sunt supuse procesului de reabsorbție la nivelul segmentelor distale ale nefronului. În consecință, o mare parte din aceste medicamente sunt reabsorbite în sânge. Resorbției tubulare sunt supuse, de regulă, moleculele lipotrope nedisociate. Reabsorbția depinde de pH-ul fluidului intratubular și de constanta de disociere. Valoarea pH-ului în tubul contort proximal este aproximativ egală cu cea a plasmei ($pH \approx 7,4$). La nivelul tubului distal, pH-ul fluidului intratubular variază între 4,5 și 8,0 cu o medie de 6,3. La pH-ul fiziologic acid al urinei, substanțele bazice disociază și se reabsorb neînsemnat, iar substanțele acide disociază slab și se reabsorb în volum deplin. Așadar, este posibilă dirijarea procesului de excreție a preparatelor în vederea optimizării farmacodinamiei și combaterii intoxicației acute cu medicamente. Spre exemplu, alcalinizând intenționat fluidul intratubular cu bicarbonat de sodiu sau alți compuși bazici, accelerăm considerabil viteza de eliminare renală a substanțelor slab acide. De menționat, că eliminarea substanțelor medicamentoase și a metaboliților lor cu urina este diminuată în caz de insuficiență renală.

Eliminarea digestivă

Pe cale digestivă sunt eliminate substanțele medicamentoase care, fiind administrate oral, nu se absorb la nivel gastrointestinal (carbonatul de calciu, compușii magneziului, compușii aluminiului, antibioticele din clasa aminoglicozidelor, sulfamidele neabsorbabile, chelații tetraciclinei etc.).

Prin intermediul secreției biliare, medicamentele ajung în lumenul intestinal (tab. 7). La acest nivel funcționează trei tipuri de transport, specifice pentru anioni, cationi și molecule neionizate. Sistemele biliare de transport pentru anioni și cationi

sunt similare cu cele de la nivelul tubului contort proximal. Prin implicarea acestora, concentrațiile medicamentelor realizate la nivelul căilor biliare pot depăşi concentrațiile plasmatice. Unele medicamente ajunse prin procesul de secreție biliară în intestin, se reabsorb la acest nivel şi intră în circuitul enterohepatic. Acest circuit persistă până când biotransformările şi excreția renală sau digestivă realizează eliminarea totală a medicamentelor. Totuşi acest circuit se poate utiliza pentru a acționa, de exemplu, cu remedii antimicrobiene asupra microflorei din căile biliare şi colecist.

Tabelul 7

Medicamente eliminate prin secreție biliară

Nr. d/o	*Denumirea medicamentului*	*Nr. d/o*	*Denumirea medicamentului*
1	Amitriptilina		
2	Ampicilina	15	Indometacina
3	Carbamazepina	16	Morfina
4	Carbenoxolona	17	Muscarincolinolitice cuaternare
5	Cloramfenicolul	18	Nortriptilina
6	Cromoglicatul disodic	19	Quabaina
7	Daspona	20	Pesticide (clordecona)
8	Digitoxina	21	Rifampicina
9	Digoxina	22	Steroizi
10	Eritromicina	23	Rulabromftaleina
11	Estradiolul	24	Sulindacul
12	Fenilbutazona	25	Tetraciclina
13	Fenobarbitalul	26	Warfarina
14	Fenotiazine		

Excreția salivară

Unele medicamente sunt excretate activ în salivă. Deoarece pH-ul salivei (6,5) este mai mic decât al plasmei (7,4), raportul concentrației salivă/plasmă este subunitar pentru acizii slabi şi supraunitar pentru bazele slabe. Eliminarea salivară a medicamentelor prezintă o importanță practică redusă, excepție prezentând anumite situații concrete. De exemplu, eficiența terapeutică a rifampicinei în infecțiile nazofaringiene cu meningococ se poate explica prin realizarea unor concentrații salivare eficiente ale acestui antibiotic.

În căile de eliminare, medicamentele pot manifesta şi acțiunea lor locală, de exemplu, iritantă. Astfel, mercurul, plumbul, bismutul, fierul eliminându-se de către glandele mucoasei bucale, provoacă inflamație gingivală – gingivită. Reacționând în pungile gingivale cu hidrogenul sulfurat, ele formează compuşi care colorează marginea gingiilor în culoarea sur-violetă – „lizereu" gingival.

Eliminarea salivară a medicamentelor a fost sugerată încă din 1932, iar ulterior dovedită atât la om, cât şi la animal pentru numeroase medicamente: peniciline şi alte antibiotice, salicilați, barbiturice. În ultimele decenii a fost dovedită excreția salivară a litiului, anticonvulsivantelor din grupa fenitoinei, diazepamului, cefalosporinelor, digoxinei etc. (tab. 8).

Multe medicamente sunt secretate de către glandele salivare în salivă, probabil

prin simpla difuziune. Trecerea depinde numai de liposolubilitatea medicamentului. Medicamentele cu liposolubilitate sporită în plasmă şi la pH-ul salivar trec uşor din plasmă în salivă. S-a evidenţiat totuşi apariţia salivară şi a unor medicamente cu liposolubilitate redusă, fără a fi elucidat mecanismul apariţiei lor salivare. Concentraţia salivară a medicamentelor poate fi folosită pentru monitorizarea terapiei, având avantajul unei metode neinvazive în cazul tratamentelor prelungite cu medicamente antiepileptice, teofilină, salicilaţi.

Tabelul 8

Eliminarea salivara a medicamentelor

Medicament	*Concentraţia salivară/ concentraţia plasmatică*	*Medicament*	*Concentraţia salivară/ concentraţia lasmatică*
Acetaminofen	1,40	Litiu	3
Acetazolamidă	0,009	Metotrexat	0,042
Amitriptilină	0,13	Metilprednisolon	5,2
Amobarbital	0,36	Metoprolol	2,9
Ampicilină	0,03	Nitrazepam	0,057
Amfetamină	2,76	Nortriptilină	0,14
Antipirină	0,92	Penicilină V, G	0,1
Acid acetilsalicilic	0,27	Pentobarbital	0,42
Cafeină	0,55	Primidonă	0,97
Carbamazepină	0,26	Procainamidă	3,5
Cefalexină	0,30	Propranolol	12
Cloramfenicol	0,25	Chinidină	0,51
Cloxacilină	0,30	Streptomicină	0,15
Ciclofosfamidă	0,77	Sulfacetamidă	0,92
Diazepam	0,03	Sulfadiazină	0,31
Digoxină	0,66	Sulfametoxazol	0,074
Eritromicină	0,21	Sulfapiridină	0,81
Etosuximidă	1,04	Sulfatiazol	0,23
Fenitoină	0,1	Teofilină	1,5
Fenobarbital	0,4	Tolbutamidă	0,012
Izoniazidă	1,02	Trimetoprim	1,26
Lidocaină	1,78	Acid valproic	0,06
Lincomicină	0,086		

(După Wolfang A. Ritschel şi Gregory L. Kearns – „Handbook of Basic Pharmacokinetics" – 5-th Edition 1999, pg. 212 – modificat), Ion Fulga – „Farmacologie" – Bucureşti, 2004, p. 631-632.

Eliminarea salivară a medicamentelor justifică, parţial, numeroasele reacţii adverse ce pot apare la nivelul cavităţii bucale în cazul utilizării unor medicamente din cele mai diferite grupe farmacologice.

În afara consecinţelor bucale ale utilizării medicamentelor trebuie luate în considerare şi posibilele reacţii adverse toxice dismorfogene induse de diferitele categorii de medicamente utilizate frecvent în practica stomatologică, care vor fi **contraindicate în sarcină şi în perioada alăptării** (vezi tab. 9).

Excreția cu laptele matern

Multe din medicamentele prezente în sângele matern sunt depistate și în lapte. Transferul lor din sânge în lapte se realizează în funcție de pH. Întrucât laptele este în general mai acid decât plasma, bazele slabe tind să se concentreze aici într-o măsură mai mare decât acizii slabi. Observările au arătat că multe din medicamentele eliminate prin secreția lactată pot prezenta risc pentru sugari, de exemplu, penicilina induce hipersensibilitate la copii, iar acidul nalidixic și sulfonamidele determină anemie hemolitică. În același timp, trecerea medicamentelor în laptele matern poate fi folosită cu scopul tratamentului unor afecțiuni ale glandelor mamare.

Tabelul 9

Medicamente contraindicate în sarcină și în perioada alăptării

Medicament	*Sarcină*			*Perioada alăptării*
	trimestrul I	*trimestrele II - III*	*la termen*	
Aminoglicozide		+		
Anticoagulante orale	+		+	+
Antifibrinolitice	+	+	+	
Aspirină			+	+
Atropină				+
Barbiturice		+		
Benzodiazepine		+	+	+
Cloralhidrat				+
Corticosteroizi sistemici		+	+	+
Co-trimoxazol			+	
Danazol	+	+	+	+
Diflunisal				+
Eritromicină				+
Etretinat (e)	+	+	+	
Gentamicină		+		
Acid mefenamic		+	+	
Metronidazol	+			+
Opiacee			+	
Fenotiazine				+
Rifampicină			+	
Sulfonamide		+	+	+
Tetracicline		+	+	+
Antidepresive triciclice		+	+	

(După Laurence D.R., Bennet P.N., „Clinical Pharmacology", ed. a VII-a, Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1997 - modificat), Ion Fulga – „Farmacologie" – București, 2004, p. 634-635.

Eliminare pe cale respiratorie

Prin pulmoni se elimină substanțele volatile, administrate sub formă de vapori sau gaze (eterul, protoxidul de azot, ftorotanul), iar uneori și în stare lichidă (etanolul). Eliminarea pe cale respiratorie poate fi intensificată prin mărirea ventilației pulmonare. Ultima are întrebuințare în chirurgie atunci când trebuie redus timpul de revenire a bolnavului din starea de anestezie generală.

1.9. Parametrii farmacocinetici de bază ai transformării medicamentelor în organism

Procesele de transformare a substanțelor medicamentoase în organism (soarta medicamentelor) sunt caracterizate cantitativ printr-un șir de parametri farma-

cocinetici. În continuare ne vom referi la principalii dintre ei: biodisponibilitatea după administrarea orală, volumul aparent de distribuție, coeficientul distribuției, clearance-ul, timpul de înjumătățire și concentrația plasmatică.

Biodisponibilitatea (BD) prezintă raportul dintre cantitatea de medicament absorbită în sânge în formă neschimbată din doza administrată într-o anumită formă farmaceutică și viteza de absorbție.

Valorile mici ale biodisponibilității indică o absorbție incompletă, care poate fi determinată de proprietățile fizico-chimice ale substanței, tranzitul intestinal accelerat, precum și inactivarea acesteia la trecerea prin ficat.

Biodisponibilitatea se determină în procente (*BD %*) după următoarele formule matematice (L.F. Holodov și al., 1985; V. Stroescu, 2001):

$$Bd\% = \frac{Cpo}{Cpiv} \cdot 100 \quad \text{sau} \quad F = \frac{Cpo}{Cpiv}, \text{ unde:}$$

Cpo – concentrația plasmatică a medicamentului după administrarea orală;

Cpiv – concentrația plasmatică după administrarea intravenoasă a aceleiași doze de medicament; *F* – fracția din cantitatea de medicament utilizată oral ajunsă în sânge.

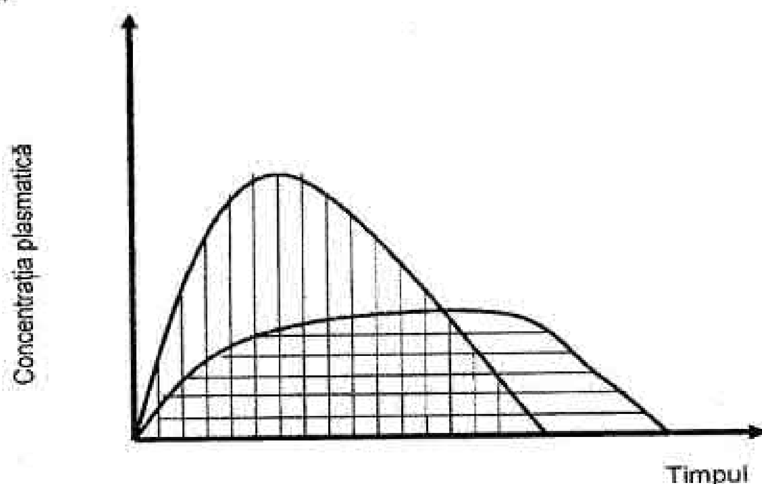


Fig. 3. *Model de determinare a ariei de sub curba concentrației (ASC)*

Valoarea biodisponibilității poate fi determinată și după aria de sub curba concentrației (*ASC*) în funcție de timp:

$$Bd\% = \frac{ASCo}{ASCiv} \cdot 100, \text{ unde:}$$

ASCo – aria de sub curba concentrației medicamentului la administrare orală;

ASCiv – aria de sub curba concentrației medicamentului la administrare intravenoasă.

Volumul aparent de distribuție (Vd) prezintă volumul total de lichid în care s-a dizolvat medicamentul după distribuția sa în organism. Se calculează după formula:

$$Vd = \frac{D}{Co}, \text{ unde:}$$

D – cantitatea administrată în litri de medicament, exprimată, de regulă, în mg; C_0 – concentrația plasmatică inițială.

Când valoarea *Vd* este de circa 3 litri, aceasta înseamnă că distribuția medicamentului s-a produs în lichidul vascular. Valorile *Vd* în jur de 12 l desemnează distribuția extracelulară a medicamentului, iar cele apropiate de 41 l – repartizarea preparatului în toate spațiile hidrice din organism. Pentru medicamentele, care se distribuie în țesuturi, concentrația plasmatică este mică în raport cu cea tisulară, astfel valoarea *Vd* va fi mare (ex., la digoxină).

Coeficientul de distribuție (Kd) reflectă capacitatea medicamentului de a se acumula în țesut. Se calculează după formula:

$$Kd = \frac{Ct}{Cp}, \text{ unde:}$$

C_t – concentrația preparatului într-un țesut oarecare;

C_p – concentrația preparatului în sânge.

Clearance-ul medicamentelor desemnează viteza de epurare în raport cu concentrația produsului farmaceutic în lichidele biologice. Se disting câteva tipuri de clearance. În continuare expunem două dintre ele:

1. Clearance-ul plasmatic total $(CLp)_L$ caracterizează activitatea sumară a tuturor mecanismelor de epurare a plasmei sanguine de către preparatul dat calculată după formula:

$$CL_p = K_e \cdot V_d, \text{ unde:}$$

K_e – constanta de epurare (proprie medicamentului);

V_d – volumul aparent de distribuție.

2. *Clearance-ul renal* (CL_r) este determinat prin relația:

$$CL_{r\,(ml/min)} = U \cdot V/P, \text{ unde:}$$

U – concentrația medicamentului / ml urină;

V – volumul urinar / min; *P* – concentrația medicamentului / ml plasmă.

În cazul compușilor ultrafiltrați glomerular, nesupuși secreției și reabsorbției ulterioare (creatinina, inulina), valoarea CL_r echivalează cu rata filtrării glomerulare (125-130 ml/min). Cunoașterea *clearance-ului* este importantă în cazul insuficienței renale, deoarece permite estimarea riscului de acumulare a medicamentului administrat.

Timpul de înjumătățire sau perioada de semieliminare a preparatului, notată convențional prin t ½, este timpul eliminării din organism a unei jumătăți din doza administrată și absorbită. Corespunde timpului de reducere de două ori a concentrației plasmatice a preparatului. Cunoașterea timpului de înjumătățire este importantă pentru stabilirea dozelor de administrare și a intervalelor dintre ele; determinarea timpului în care concentrația preparatului în sânge la suspendarea tratamentului scade până la zero; constatarea instalării unei concentrații constante a preparatului în sânge la administrarea repetată a acestuia. Valoarea timpului de înjumătățire depinde de volumul de distribuție, clearance-ul plasmatic și particularitățile maladiei supuse tratamentului.

Capitolul II. FARMACODINAMIA GENERALĂ

Farmacodinamia reprezintă fundamentul cunoştinţelor în domeniul farmacologiei. Ea descrie modul de acţiune a medicamentelor asupra organismului, efectele lor terapeutice şi secundare, precum şi posibilitatea utilizării lor cu scop profilactic şi curativ.

2.1. Posologie

Doza este cantitatea de medicament administrată cu un scop anume sau care a pătruns ocazional în organism. Se exprimă în unităţi metrice (gram, decigram, centigram, miligram, microgram etc.), unităţi de volum (mililitri, picături) şi unităţi convenţionale biologice de acţiune (UA).

Stabilirea dozei se face în funcţie de vârstă, masa corporală şi sexul bolnavului, particularităţile farmacocinetice ale preparatului, natura maladiei, starea de toleranţă, dependenţă, ritmul biologic etc.

M. Nichifor (1989), S. Leucuţă (1989), A. Cristea (1989) au propus următoarea clasificare a dozelor:

I. În funcţie de efectul terapeutic:

1. *Doza terapeutică minimă* – cantitatea minimă de medicament care provoacă efect terapeutic minim.
2. *Doza terapeutică maximă* – cantitatea maximă de medicament care poate exercita cel mai exprimat efect terapeutic fără a provoca efecte toxice. Diferenţa dintre doza terapeutică minimă şi cea maximă se numeşte *latitudine terapeutică.*
3. *Doza optimă* – cantitatea de medicament care asigură efecte optime.
4. *Doza toxică* – cantitatea de medicament care depăşeşte doza terapeutică maximă şi la care apar reacţii toxice. Acestea din urmă periclitează funcţiile unor organe sau chiar ale organismului în ansamblu.
5. *Doza letală* – cantitatea minimă de medicament care provoacă moartea individului.

II. În funcţie de modul de administrare:

1. *Doza parţială* – cantitatea de substanţă administrată la o priză.
2. *Doza nictemerală* – suma dozelor parţiale administrate timp de 24 de ore.
3. *Doza totală* (de cură) – suma dozelor parţiale pentru toată durata curei de tratament.
4. *Doza de atac* – doza administrată la începutul unui tratament pentru a obţine o concentraţie rapidă şi înaltă a preparatului în sânge. Ea prezintă, de regulă 1/3 sau 1/4 din doza totală.
5. *Doza de întreţinere* – doza administrată pentru menţinerea unei concentraţii stabile a preparatului în sânge şi a efectului terapeutic eficient.

6. *Doza unică* – doza administrată o singură dată pe parcursul curei de tratament.

7. *Doza de depozit* – doza unică cu efect prelungit (zile, săptămâni sau luni).

III. Doze folosite în experimentarea medicamentelor:

1. *Doza eficace medie* (DE_{50}) – doza care asigură un anumit efect farmacologic la 50% din lotul de animale supuse experimentului.

2. *Doza letală medie* (DL_{50}) – doza care condiționează moartea a 50% din animalele supuse experimentului sau supraviețuirea a 50% din acestea.

3. *Indicele terapeutic* (IT) – raportul DL_{50}/DE_{50}.

La un indice terapeutic mai mare de 10, substanța studiată poate fi utilizată în scop terapeutic în doze medii.

IV. Principiile dozării substanțelor medicamentoase la copii. La copii, în deosebi la nou-născuți, farmacocinetica și eficiența preparatelor prezintă un șir de particularități. De aceea, dozarea preparatelor la copii se efectuează după anumite formule, care țin cont de vârsta și/sau greutatea copilului. Expunem câteva dintre ele (I.V.Markova ș.a., 1979):

$$A = B\frac{a}{a+12}; \qquad A = B\frac{c}{70}; \qquad A = B\frac{\text{vârsta în luni}}{150}, \text{unde}$$

A – doza pentru copil;
B – doza pentru adult;
a – vârsta copilului în ani;
c – masa corporală a copilului în kilograme.

Trebuie menționat faptul că dozarea medicamentelor la copii trebuie făcută cu o deosebită prudență, deoarece se pot produce accidente chiar la dozele calculate după formulele de mai sus.

Rezultate cu mult mai precise se obțin la determinarea dozei după calculul la unitatea de suprafață a corpului. Este un indice integral care ține cont de înălțime, masă, sex și vârsta omului și influențează metabolismul bazal, indicele cardiac și un șir de alte valori funcționale importante. De exemplu:

$$Dcopil = B\frac{s(m^2)}{1{,}73m^2} xDadult$$, unde: s – suprafața corpului.

2.2. Farmacoreceptorii și interacțiunea medicament-receptor

Efectele farmacologice ale preparatelor depind în mare măsură și de locul de acțiune a medicamentelor, deoarece aici acestea interacționează cu structuri biologice macromoleculare denumite farmacoreceptori. Prin intermediul lor se realizează acțiunea specifică a preparatelor. Efectele farmacologice ale medicamentelor, ce nu țin de interacțiunea cu farmacoreceptorii și care poartă un caracter chimic, fizic sau fizico-chimic, sunt desemnate ca acțiuni nespecifice.

O mare parte de medicamente folosesc în calitate de receptori proteine reglatoare. Complexele formate declanșează acțiuni biologice specifice. Se cunosc mai multe tipuri de receptori implicați în medierea semnalelor inițiate de diverse structuri endogene: hormoni, neuromediatori, autocoizi (histamina, serotonina, prostaglandi-

nele etc.). Rolul de receptori poate fi exercitat și de diferite echipamente enzimatice (acetilcolinesteraza, monoaminoxidaza, dihidrofolat-reductaza etc.), a căror activitate este inhibată sau, mai rar, stimulată de către agenții medicamentoși. Unele organite celulare (subunități ribozomale, mitocondriale, nucleul, membrana lizozomală ș.a.), de asemenea, pot servi drept receptori pentru diverse medicamente.

Acțiunea modulatoare a receptorilor poate fi exercitată direct asupra unor structuri efectoare sau poate fi transmisă acestora prin intermediul unor „mesageri secundari". Cea de-a doua modalitate ține de unele procese cu evoluție secvențială. Structuri caracterizate ca mesageri secunzi sunt: AMPc, GMPc, sistemul Ca^{2+}, localizați pe membrana celulară. Activitatea acestora modifică funcționalitatea elementelor citoplasmatice efectoare.

După caracterul interacțiunii medicamentului cu receptorii se disting substanțe agoniste și antagoniste. *Agonist* este medicamentul capabil să se cupleze cu receptorul specific datorită afinității față de acesta. Cuplajul se soldează cu manifestarea efectului farmacologic specific. Efectul declanșat de substanța agonistă poartă denumirea de *activitate intrinsecă* (lăuntrică). Acțiunea stimulatoare a agoniștilor asupra receptorilor poate duce la activarea sau inhibarea funcției celulelor. Substanțele medicamentoase, care se leagă cu receptorii, dar nu induc un efect specific caracteristic pentru stimularea receptorului, poartă denumirea de *antagoniști*. Există structuri cu o poziție tranzitorie între agonisti și antagoniști, desemnați ca „agoniști parțiali".

2.3. Factorii care influențează farmacodinamia medicamentelor

Dozele terapeutice medii pentru adulți și copii, incluse în Farmacopee și diferite ghiduri, nu pot fi folosite ca atare. Ele trebuie aduse în concordanță cu „factorii interni", adică cu particularitățile bolnavului dat, condițiile de tratament ale lui, cu necesitatea administrării concomitente a unui șir de medicamente.

Factorii, care influențează acțiunea substanțelor medicamentoase, se grupează în:

A. Factori dependenți de medicament.
B. Factori dependenți de organism.
C. Factori dependenți de mediul ambiant.

A. Factorii dependenți de medicament

Structura chimică

Proprietățile farmacologice ale substanțelor medicamentoase în mare măsură depind de structura lor chimică – prezența grupărilor funcționale active, forma și diametrul moleculelor, solubilitatea. Substanțele cu structură chimică similară posedă, de regulă, proprietăți farmacologice comune. Spre exemplu: diferiți derivați ai acidului barbituric inhibă sistemul nervos central și se utilizează în calitate de hipnotice și anticonvulsivante. Totodată, există situații când substanțele cu structura chimică asemănătoare manifestă proprietăți farmacologice diferite. De exemplu, hormonii sexuali masculini și feminini. Se cunosc și cazuri, când preparatele cu structură chimică diversă posedă proprietăți farmacologice identice, de exemplu, morfina și trimeperidina.

Cunoaşterea dependenţei acţiunii medicamentelor de structura lor chimică are importanţă aplicativă, întrucât permite sinteza dirijată a substanţelor medicamentoase noi. Spre exemplu, implementarea în practica medicală a analgezicelor stupefiante (trimeperidină, fentanil, pentazocină) a devenit posibilă datorită sintezei unor compuşi chimici analogi cu cei de origine vegetală (morfina).

Forma farmaceutică

Pentru obţinerea formei farmaceutice sunt folosite diverse substanţe auxiliare (excipienţi). Ultimele influenţează asupra caracterului interacţiunii medicamentului cu organismul, modificând activitatea proceselor de absorbţie, distribuţie şi epurare a acestuia. Spre exemplu, pentru prepararea unguentelor oftalmice se utilizează ca excipient vazelina cu lanolina în raport 9:1. Vazelina asigură acţiunea medicamentului pe suprafaţa ţesutului, iar lanolina contribuie la absorbţia principiului activ din unguent.

Pentru prevenţia unor efecte nedorite ale medicamentelor, acestea se produc sub formă de capsule sau comprimate filmate. Astfel, preparatele ce conţin fier se produc sub formă de capsule sau comprimate filmate pentru a evita contractul fierului cu mucoasa bucală. Hidrogenul sulfurat din cavitatea bucală poate reacţiona cu fierul, formând sulfat de fier, care colorează emailul dinţilor în culoare neagră.

Doza

Doza reprezintă un parametru de ordin cantitativ, de care depinde geneza efectelor farmacodinamice şi intensitatea lor. Valoarea dozei necesare pentru obţinerea unui anumit efect este o caracteristică a fiecărei substanţe medicamentoase. Doza determină viteza, caracterul, potenţa şi durata acţiunii medicamentului.

B. Factorii dependenţi de organism

Specia

Sensibilitatea naturală a organismului faţă de medicamente variază în funcţie de particularităţile individuale ale organismului, determinate de statutul biochimic, activitatea sistemului nervos, cardiovascular, gastrointestinal, excretor etc. Spre exemplu, omul, broaştele, cobaii, pisicile sunt mai sensibili faţă de glicozidele cardiace, comparativ cu iepurii, şobolanii şi şoarecii.

Masa corporală

De regulă, doza preparatului care se calculează în miligrame la 1kg masă corporală, este direct proporţională cu greutatea corporală a bolnavului.

Dozele terapeutice medii şi maximale stabilite oficial „pentru adulţi" sunt prevăzute pentru bolnavii cu vârstă între 25 şi 60 de ani. Sexul, masa şi dimensiunile corpului nu se iau în considerare, dozele fiind calculate pentru „bolnavul mediu".

Ele se micşorează pur empiric persoanelor de statură şi masă mică, cu deviere în dezvoltare, pacienţilor caşectizaţi (epuizaţi) şi slăbiţi.

Dozajul unor medicamente (indicaţiile despre aceasta se conţin în instrucţiuni) se efectuează la 1 kg masă corporală. Rzultate cu mult mai precise se obţin în calcu-

lul la unitatea de suprafaţă a corpului – indice tabelar integral care ia în considerare statura, masa, sexul, vârsta omului şi cu care sunt legate metabolismul bazal, indexul cardiac şi un şir de alte valori funcţionale importante.

Vârsta

Vârsta are importanţă pentru stabilirea dozelor şi pentru profilaxia unor efecte secundare. În funcţie de vârstă se disting următoarele tipuri de doze:

a) doza pentru adult care corespunde cantităţii de medicament administrată unui bărbat adult cu greutatea medie de 70-80 kg;

b) doza pentru bătrân (peste 60 de ani) reprezintă, de obicei, 2/3 – 3/4 din doza pentru adult. În cazul bătrânilor, multe medicamente sunt mai toxice (morfina, alcoolul, nitriţii, alcaloizii), iar altele pierd din eficacitate, de aceea doza lor trebuie mărită (hipnoticele, sedativele). Diferenţele observate în ajustarea dozei la bătrâni prezintă consecinţa existenţei unui echipament enzimatic modificat, a unor deficienţe funcţionale, hormonale sau afecţiuni specifice vârstei;

c) doza pentru copil se stabileşte reieşind din particularităţile acestuia. Astfel, în primii trei ani de viaţă, dezvoltarea fizică şi psihică are un ritm extrem de rapid, iar echipamentul enzimatic este incomplet (metodele de calcul a dozelor pentru copii sunt expuse în compartimentul „Posologie").

Prudenţă deosebită necesită administrarea medicamentelor bolnavilor cu vârsta de limită – bătrânilor şi copiilor mici. Studiul particularităţilor de reacţionare ale pacienţilor categoriilor de vârste superioare este obiectul farmacologiei geriatrice. De regulă, la astfel de bolnavi, deopotrivă cu modificările de vârstă, persistă simultan câteva maladii cronice şi aceştia mult mai frecvent utilizează remedii cardiovasculare, diuretice, sedative, hipnotice etc.

Farmacocinetica la aceşti pacienţi este esenţial modificată. Ca urmare a diminuării circulaţiei în tractul gastrointestinal şi rinichi este încetinită absorbţia medicamentelor şi scade viteza eliminării, considerabil suferă procesele de detoxifiere a preparatelor în ficat.

Se modifică şi distribuirea medicamentelor: în plasmă scade concentraţia albuminelor, care leagă substanţele medicamentoase, scade cantitatea totală de apă în organism, masa musculară, totodată adeseori creşte volumul ţesutului adipos. În fine, remediile medicamentoase mai lent ating concentraţii sanguine de vârf, însă semnificativ mai lung şi la un nivel înalt se reţin în el. Considerabil se reduc rezervele funcţionale şi biochimice de adaptare, în primul rând ale sistemelor nervos central şi cardiovascular, adeseori scade toleranţa la glucide, creşte predispunerea (înclinaţia) spre dezvoltarea hipoxemiei şi acidozei, trombogeneză.

Modificările de vârstă ale vaselor şi diminuarea funcţiei cardiace duc la scăderea progresivă a circulaţiei sanguine în general şi, îndeosebi, a celei cerebrale şi coronariene, creierul se micşorează în volum (în mediu cu 10 – 15% către 75 de ani), scade şi numărul neuronilor. În consecinţă, suferă considerabil mecanismele reglatoare de susţinere a homeostaziei. Pe acest fundal sporeşte probabilitatea provocării de către medicamente a reacţiilor hipotensive acute, cu tulburări ale circulaţiei

cerebrale, coronariene, se amplifică tulburările (dereglările) coordonării mişcărilor, efectele inhibitoare ale medicamentelor psihotrope etc.

De aceea, pacienţilor trecuţi de 60 de ani, dozele majorităţii preparatelor se vor micşora cu ⅓– ½ din dozele terapeutice medii „pentru adulţi". Necătând la această rectificare (corectare), frecvenţa generală a reacţiilor nedorite la bolnavii în vârstă este de câteva ori mai mare, decât la bolnavii de vârstă medie. Administrarea remediilor drastice acestor bolnavi este destul de primejdioasă şi necesită prudenţă (precauţie) mare. Când aceasta este posibil, preferinţă se dă fitopreparatelor care acţionează mai moale.

Cu studiul particularităţilor farmacodinamiei remediilor terapeutice şi profilactice la copii se ocupă farmacologia pediatrică al cărei principiu general se formulează astfel: cu cât e mai mic copilul, cu atât mai imperfecte sunt mecanismele de reglare nervoasă şi umorală a homeostaziei, funcţia de detoxifiere a xenonobioticelor, imunitatea, cu atât mai mare este vulnerabilitatea şi instabilitatea psihicii, sistemului endocrin, proceselor de creştere şi dezvoltare. Sistemul enzimelor microzomiale în ficat şi alte organe se formează la nou-născuţi către sfârşitul primelor 2 săptămâni de viaţă, însă atinge dezvoltarea definitivă numai la încheierea maturării sexuale.

Toţi aceşti factori se iau în considerare la stabilirea dozelor maxime nictemirale şi pentru o dată copiilor de diferite vârste (tabelele respective sunt expuse în Farmacopee şi ghiduri). Calculul dozei pentru preparatele, ce n-au fost incluse în tabele, se poate efectua cu ajutorul unor formule şi reguli. Aceste calcule sunt deosebit de aproximative, în plus copilul bolnav (mai ales cu vicii de dezvoltare), după masa corporală, statura şi dezvoltarea psihicii poate fi cu una – două categorii mai mici decât cea adevărată.

Selecţia dozei trebuie să se bazeze pe starea reală. În general, medicamentele cu acţiune drastică (din diferite grupe farmacologice) se vor administra copiilor numai atunci, când necesitatea lor şi efectul terapeutic aşteptat întrec riscul complicaţiilor şi consecinţele depărtate.

Este necesar de a considera ca regulă că preparatele toxice şi hormonale trebuie să se indice copiilor numai de specialistul-pediatru. O precauţie majoră este necesar de a manifesta şi în privinţa medicamentelor noi, insuficient controlate în practica pediatrică, de asemenea, de a evita asocieri de preparate, oportunitatea cărora nu e dovedită. Ca şi în gerontologie, în multe cazuri utilizarea plantelor medicinale este mai puţin periculoasă.

Sexul

Eventualele diferenţieri ale activităţii medicamentelor în funcţie de sex pot fi justificate prin conformaţia endocrină diferită. Nu există o regulă generală vizând ajustarea dozei în legătură cu sexul. Totuşi, doza pentru femei va fi cu 1/3 sau 1/4 mai mică decât doza pentru bărbaţi. Cauza rezidă în particularităţile hormonale şi unele deosebiri de biotransformarea medicamentoasă la femei, precum şi talia şi greutatea corporală mai mică.

De obicei, detoxifierea xenobioticelor în ficat la femei are loc mai lent decât la bărbaţi. Femeile reacţionează mai puternic decât bărbaţii la remediile psihotrope, preparatele hormonale, întrucâtva mai slab la medicamentele cardiovasculare. Far-

macoterapia, de regulă, trebuie să se întrerupă în perioada menstruației și pe parcursul a câteva zile, care o precedează.

Calea de administrare

Calea de administrare poate modifica viteza instalării efectului, intensitatea, eficacitatea și toxicitatea tratamentului medicamentos. Perioada de latență a efectului medicamentului administrat pe cale orală este mai lungă decât a celuia administrat parenteral. Perioada de latență depinde și de metoda de administrare parenterală. Astfel, la injectarea subcutanată perioada de latență constituie 30-40 minute, intramusculară – 10-15 minute, iar în cea intravenoasă este aproape nulă. Eficacitatea unui medicament administrat pe cale orală, este, de regulă, mai redusă decât la administrarea parenterală. Valoarea dozelor de asemenea variază în funcție de calea de administrare. Doza aceluiași medicament administrat subcutanat este de 3 ori, iar pe cale intravenoasă – de 6 ori mai mică decât pe cale bucală. Deci, doza medicamentului trebuie adaptată căii de administrare.

Stările patologice

Fiecare maladie modulează specific efectul farmacologic al medicamentelor. Procesele patologice care afectează diversele organe sau sisteme de organe generează modificări de ordin farmacocinetic, cu consecințe asupra efectelor farmacodinamice. Astfel, bolile renale afectează direct excreția medicamentelor, bolile hepatice – metabolizarea lor, maladiile cardiovasculare – transportul și, indirect, metabolizarea și eliminarea.

Importanța stării bolnavului

Diferite boli – principale și asociate – pot modifica considerabil toleranța preparatului și activitatea lui terapeutică. Frecvența reacțiilor nedorite și posibilitatea intoxicației acute crește considerabil la bolnavii slăbiți, cașectizați și deshidratați, pentru care dozele majorității preparatelor este necesar de a le micșora de 1,5-2 ori. Sensibilitatea înaltă la preparatele cu acțiune inhibitoare (stupifiantele, neurolepticele, adrenoliticele, gangliolіticele etc.) manifestă bolnavii în stare de șoc, hemoragie, cu boala combustițională și actinică, sepsis, după operații (intervenții chirurgicale) complexe, traume craniocerebrale. Astfel de bolnavi posedă reactivitate modificată și la substanțele cu caracter stimulator (vasoconstrictoare, cardiostimulatoare etc.). Acțiunea lor poate fi diminuată, contribuie la epuizarea funcțiilor sau manifestă efect paradoxal. Lichidarea deficitului de volum circulator (substituirea hemoragiei, înlăturarea deshidratării), de regulă, restabilesc acțiunea terapeutică a acestor remedii și permite micșorarea dozelor, evitarea complicațiilor periculoase.

Bolile acute și cronice ale ficatului și ale rinichilor pot încetini considerabil eliminarea remediilor medicamentoase și măresc frecvența reacțiilor nedorite, mai ales la administrarea repetată a preparatelor. Alegerea și dozarea medicamentelor acestor bolnavi trebuie să fie extrem de precaută. Acțiunea curativă și toxică a unor medicamente, de exemplu a glicozidelor cardiace, antiaritmicelor, depinde esențial de starea balanței electrolitice. Hipotasemia, care apare în vărsătura incoercibilă (hi-

peremeză), diaree, sudorație puternică (temperatură înaltă), la utilizarea diureticelor, sporește brusc pericolul intoxicației acute cu astfel de preparate. Precauție mare se cere la alegerea medicamentelor bolnavilor cu afecțiuni alergice, deoarece crește esențial riscul apariției reacțiilor hiperimune la multe substanțe farmacologice.

Gradul și chiar caracterul acțiunii multor substanțe psihotrope de tipuri inhibitoare sau activatoare depinde considerabil de starea psihoemoțională a pacientului la momentul dat și particularitățile caracterologice ale personalității lui.

Se pot prezenta multe alte exemple ale influenței „factorilor interni", adică a stării bolnavului asupra farmacodinamiei și farmacocineticii preparatelor. Alegerea rațională a grupei de preparate farmacologice și a medicamentului concret pentru bolnavul dat, este facilitată de caracteristicile particulare ale acestora expuse în instrucțiunile și ghidurile respective. Cunoașterea de către medic a contraindicațiilor pentru administrare, a complicațiilor posibile și a efectelor toxice, a mecanismelor lor sunt la fel de importante ca și determinarea indicațiilor pentru utilizarea preparatului.

Factorii genetici

Influența eredității asupra reactivității organismului la factorii chimici ai mediului a fost observată de mult, însă numai în anii '60 ai secolului trecut problema a început să fie abordată și în cadrul farmacogenetic.

Actualmente este stabilit că toxicitatea înaltă neobișnuită a unui șir de medicamente pentru unele persoane este condiționată de blocul dur sau de căderea (în urma mutației) a unor gene responsabile de sinteza enzimelor biotransformării acestor preparate: colinesterazei plasmatice, fosfatazei acide sau glucozo-6-fosfat dehidrogenazei eritrocitare, catalazei sanguine etc.

În urma deficitului sau lipsei unor astfel de enzime încetinește brusc inactivarea multor preparate, însă destul de selectiv: efectele secundare și toxice apar anume în cazul grupei de preparate inactivate de această enzimă. Astfel, drept consecință a deficitului de pseudocolinesterază plasmatică se reține brusc inactivarea medicamentelor esteri compuși în sânge (procaina, suxametoniu), deficitul enzimelor acetilatoare hepatice creează condiții pentru manifestările toxice ale multor remedii chimioterapice și ale unor preparate din alte grupe (izoniazida și analogii, sulfamidele, diazolina, procainamida etc.).

Printre locuitorii țărilor, unde multe secole a bântuit malaria, este destul de răspândit deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G-6-PDH) în eritrocite. Ca urmare, scade brusc rezistența acestora la methemoglobinogeneză (suferă transportul oxigenului de către eritrocite) și hemoliză. Anemie hemolitică periculoasă pot provoca salicilații, sulfonii, multe antimalarice, nitrofuranii, cloramfenicolul etc.

Uneori fenotipul modificat (enzimopatia) se dovedește a fi destul de răspândit și durabil fixat în grupele rasiale de oameni. De exemplu, după capacitatea de acetilare în ficat a remediilor antituberculoase din grupa izoniazidei pacienții pot fi repartizați în „acetilatori rapizi" și „acetilatori lenți". Primii predomină printre chinezi, eschimoși, coreeni – ei mai dificil se supun tratamentului tuberculozei cu izoniazidă și mai frecvent suportă hepatite provocate de preparat. Bolnavii grupului doi predo-

mină printre populația țărilor africane și latinoamericane. Aceștia raspund bine la tratamentul cu izoniazidă, însă dezvoltă mai frecvent polineurită, reacții alergice și alte manifestări toxice tipice.

În cazul maladiilor ereditare (enzimopatii genetice), eficacitatea medicamentelor poate crește sau, dimpotrivă, se poate reduce (toleranța ereditară). Pot surveni reacții atipice sub formă de sporire marcată a toxicității substanțelor sau acutizarea maladiei ereditare în stadiul de remisie. Deprimarea activității unor enzime de metabolizare a medicamentelor, cauzată de boli genetice, duce la intensificarea acțiunii farmacologice și creșterea toxicității medicamentelor. Spre exemplu, insuficiența genetică a hidroxilazelor de tip mixt reduce intensitatea și modifică metabolismul fenitoinei, anticoagulantelor indirecte.

C. Factorii dependenți de mediul ambiant

Condițiile mediului în care se găsește pacientul pot modifica finalmente efectele unor medicamente. Lumina, zgomotul, frigul măresc toxicitatea multor medicamente. De exemplu, efectul convulsivant al insulinei se instalează mai ușor în cazul temperaturii crescute a mediului.

În condiții de zgomot, vibrații, trepidații eficacitatea preparatelor psihotrope (tranchilizantele, neurolepticele, sedativele, anticonvulsivantele) se reduce considerabil, în timp ce psihostimulantele induc stări de agitație sau chiar convulsii.

Factorii psihologici

Modul în care a fost recomandat medicamentul, personalitatea celui care l-a prescris, aspectul medicamentului și chiar calea de administrare, contribuie la sporirea încrederii pacientului în tratamentul aplicat. Încrederea este factorul psihologic care lărgește sau limitează eficacitatea medicamentelor.

El generează așa-numitul „efect placebo". Placebo este un pseudomedicament, un mijloc terapeutic fals, simulat, inactiv prin el însuși, dar cu încărcătură psihologică, fără acțiune specifică și eficacitate proprie într-o anumită boală, folosit pentru producerea unui efect util pe cale psihologică.

Inițial placebo și medicamentul nou de referință exercită efecte similare, adică se manifestă factorul psihologic al placebo. Fiind întrebuințat un timp îndelungat, placebo își epuizează activitatea, în timp ce medicamentul adevărat continuă să-și manifeste proprietățile farmacologice.

Ritmul circadian

Ritmul biologic

Acțiunea medicamentelor depinde în mare măsură de fazele bioritmului. Ritmul biologic prezintă oscilarea intensității sau vitezei proceselor biologice care survin la intervale de timp aproximativ egale. În funcție de durata perioadei (intervalul dintre două cicluri limitrofe similare) se disting mai multe tipuri de ritmuri: cu frecvență înaltă (mai puțin de 0,5 ore); cu frecvență medie (de la 0,5 ore până la 3 zile); cu frecvență mică (de la câteva săptămâni, luni până la un an).

2.4. Mecanismele tipice de acțiune ale preparatelor farmacologice

Substanțe medicamentoase sunt extraordinar de multe, iar mecanisme primare principiale de acțiune ale lor considerabil mai puține. De aceea, tipizarea acestor mecanisme permite de a înțelege mai bine natura efectelor farmacologice posibile la nivel celular și de a prognoza modificarea anumitor procese fiziologice și biochimice.

Acțiunea medicamentelor la nivel celular, inițiată prin formarea complexului medicament-receptor, are consecințe celulare, tisulare precum și la nivelul diferitor sisteme și aparate ale organismului. Între acțiunea primară a medicamentului la nivel molecular și apariția efectului farmacodinamic global se interpun multiple etape intermediare care interesează celulele, țesuturile, sistemele și organele, declanșând reacții și contrareacții în cadrul mecanismelor homeostatice generale (reflexe compensatorii, fenomene de adaptare, reglări de tip retroaferent). Astfel, efectul farmacodinamic global, la nivelul organismului integru, apare ca rezultantă a consecințelor induse de acțiunea medicamentului și a reacțiilor compensatorii, declanșate consecutiv în cadrul mecanismului homeostatic global al organismului.

În funcție de nivelul de acțiune, se disting mai multe mecanisme tipice de acțiune ale substanțelor medicamentoase.

Acțiunea la nivelul membranelor celulare

Reproducerea acțiunii ligandului natural (efectul mimetic). Acest tip de interacțiune se observă, de obicei, în acele cazuri, când substanța medicamentoasă posedă asemănare fizico-chimică înaltă cu un ligand natural (mediatorul, hormonul, autocoidul). Interacționând cu receptorii acestuia, un astfel de preparat provoacă același complex de modificări în celulă ca și ligandul natural (endogen), adică posedă activitate intrinsecă. Ca rezultat poate fi activarea sau inactivarea funcției respective și alte modificări caracteristice. Prin acest tip de mecanism acționează foarte mulți analogi sintetici ai hormonilor, mediatorilor, autocoizilor. Sensul creării lor constă în obținerea preparatelor „mimetice" (adrenomimeticelor, colinomimeticelor etc.) cu acțiune mai pronunțată, mai stabilă, mai îndelungată, decât la liganzii naturali.

Blocul competitiv al acțiunii ligandului natural – efectul litic. Acest efect se observă în cazurile, când substanța medicamentoasă numai cu o parte a moleculei se aseamănă cu ligandul endogen. Aceasta s-a dovedit a fi suficient ca preparatul să se lege mai mult sau mai puțin dur cu unul din sectoarele (situsurile) funcționale ale receptorului și să formeze deasupra receptorului un ecran, întrerupând accesul ligandului la el. Deoarece asemănarea chimică a preparatului cu ligandul endogen este numai parțială, acesta nu poate reproduce acele modificări în receptor, pe care le provoacă ligandul natural, cursul reacției fiziologice sau biochimice respective se blochează. Preparatul pare să concureze cu reglatorul endogen pentru punctul comun de aplicare. Acest mecanism de acțiune este deosebit de important, deoarece permite de a dirija mersul reacției fiziologice, iar remediile respective au obținut denumirea de antagoniști competitivi, care nu posedă activitate intrinsecă. După acest principiu acționează colino- și adrenoliticele, antihistaminicele, unele anticoagulante, preparatele antitumorale și bacteriostatice etc.

Interacțiunea necompetitivă sau alosterică. În cazul acestui tip de interac-

țiune, că moleculele proteice enzimatice mari și membranele celulare deopotrivă cu centrul activ sau receptorul principal (de ordinul 1), care efectuează reacția specifică, au și receptori suplimentari (de ordinul 2), implicați în reglarea vitezei reacției enzimatice sau reactivității receptorului la ligandul lui natural. La legarea activatorilor naturali sau inhibitorilor (substraturilor, produselor reacției, hormonilor, autocoizilor) cu receptorii alosterici are loc modificarea structurii spațiale (a conformației) a moleculei enzimatice sau a receptorului principal (de ordinul 1) sau deschiderea/închiderea lui pentru substrat, mediator. Activarea sau inhibarea necompetitivă, probabil, este unul din mecanismele frecvente de acțiune a remediilor medicamentoase. Spre deosebire de „mimeticele" sau „liticele" competitive (blocante), preparatele în acest caz nu interacționează direct cu receptorul principal și nu intră în competiție cu ligandul lui. În calitate de exemplu poate servi o grupă importantă și pe larg utilizată de psihosedative și anticonvulsivante – derivații benzodiazepinici, a căror acțiune este legată de creșterea sensibilității alosterice a receptorilor, inhibitori în membranele neuronilor, la mediatorul lor – acidul gama aminobutiric (GABA).

Activarea sau inhibarea enzimelor intra- și extracelulare. În calitate de exemplu al efectului activator poate servi sporirea activității enzimelor microzomiale hepatice de către barbiturice, enzimelor utilizării glucozei de către insulină. Exemplu tipic de inhibare a funcției enzimelor este acțiunea remediilor anticolinesterazice, efectul inhibitorilor monoaminooxidazei etc.

Modificarea funcțiilor sistemelor transportoare și permeabilității membranelor celulare și organitelor. Acesta este unul din mecanismele tipice importante de acțiune a medicamentelor. O astfel de acțiune poate avea următoarele rezultate:

a. Inhibarea selectivă a funcției mecanismelor transportoare specifice care asigură transferul activ al ionilor și metaboliților; prin acest mecanism, deși în diferitele organe și cu diverse procedee, acționează glicozidele cardiace, unele diuretice, simpatolitice, antidepresive etc. De exemplu, glicozidele cardiace inhibă enzima Na^+, K^+-ATP-aza;
b. Stabilizarea membranelor celulare și subcelulare (de exemplu, lizozomale), prin legarea preparatelor de componentele lor; astfel acționează antiinflamatoarele steroidiene și nesteroidiene, antialergicele, unele preparate antihipoxante; această acțiune se utilizează în inflamație, șocul traumatic și combustițional, hipoxie acută, cu scopul profilaxiei pierderii de către celule a ionilor, enzimelor și metaboliților importanți, reținerii autolizei, ca urmare a ieșirii în citozol a enzimelor lizozomale, micșorării edemului tisular inflamator etc.;
c. Diminuarea permeabilității canalelor membranare pentru sodiu și calciu, fie pe contul remediilor care acționează specific (coronarodilatatoarele, antiepilepticele, antiaritmicele), fie în urma acumulării fizice a substanțelor cu lipoidotropism înalt ca eterul, ftorotanul ș.a. care modifică proprietățile electrofiziologice ale membranei și provoacă starea de narcoză.

Dereglarea structurii funcționale a macromoleculelor (ADN, ARN, proteine). Dereglarea este cauzată de legătură dură a remediilor medicamentoase de componentele moleculelor. Astfel acționează multe preparate antitumorale, antivirale, antimicrobiene etc.

Mecanismele tipice de acțiune a medicamentelor enumerate nu epuizează toate căile posibile de influență a lor asupra metabolismului și funcției celulelor.

a) Acțiune asupra receptorilor specifici ai membranei. În așa mod acționează agoniștii și antagoniștii adrenoreceptorilor, colinoreceptorilor, histaminoreceptorilor etc.
b) Influența asupra penetrării selective a ionilor prin membrană (preparatele antiaritmice, antiepileptice).
c) Oprimarea activității enzimelor din componența membranei cu rol de pompă (transportori activi ai unor substanțe). De exemplu, glicozidele cardiace inhibă Na^+, K^+ - ATP-aza.
d) Interacțiunea cu membranele celulare, soldată cu schimbarea proprietăților lor electrofiziologice. Astfel acționează anestezicele locale și generale.

Influența asupra proceselor metabolice intracelulare

În interiorul celulelor, unele medicamente pot influența metabolismul în trei direcții:

- inhibarea enzimelor metabolismului celular (anticolinesterazicele inhibă colinesteraza, antigutoasele – xantinoxidaza ș.a.);
- inhibarea sistemelor transportoare, prin intermediul cărora unele medicamente penetrează celula (probenecidul reține eliminarea penicilinelor);
- înglobarea preparatului în structura substanțelor endogene (majoritatea preparatelor antitumorale substituie unele componente ale acizilor nucleici).

Acțiunea la nivelul proceselor extracelulare

La acest nivel acționează, de regulă, majoritatea chimioterapicelor, antacidelor (substanțele ce neutralizează acidul clorhidric al sucului gastric), diureticele osmotice (manitolul), purgativele saline (sulfatul de magneziu).

Mecanisme de acțiune declanșatoare

În organism există celule izolate sau grupuri de celule care posedă așa-numite sisteme pragale sau sisteme de pornire. Activitatea lor se bazează pe mecanismul declanșator. De exemplu, recepționarea impulsului nervos declanșează eliminarea mediatorilor chimici din terminațiile nervoase. Apomorfina excită chimioreceptorii din ventriculul IV al bulbului rahidian, declanșând voma.

2.5. Tipurile de acțiuni și efecte ale medicamentelor

Determinarea mecanismului de acțiune a medicamentelor la nivelul celular și molecular alcătuiește un compartiment important al farmacodinamiei, însă aceasta este absolut insuficient pentru caracteristica unui preparat sau al grupei de preparate. Pentru clinică nu mai puțin important este cunoașterea sistemelor fiziologice și verigilor lor asupra cărora este îndreptată acțiunea preparatului, adică efectele farmacologice la nivelul sistemic. De exemplu, remediul antihipertensiv (scade tensiunea arterială) este destinat tratamentului bolii hipertensive.

Rezultat final identic (hipotensiune) se poate atinge în urma:

a) scăderii tonusului excitației reflectorii a centrului vasomotor;

b) inhibării transmiterii impulsurilor în ganglionii simpatici sau de la terminațiile fibrelor simpatice la elementele musculaturii netede vasculare;

c) diminuării minut volumului cardiac;

d) micșorării volumului de sânge circulant;

e) reducerii reactivității musculaturii netede vasculare la mediatori și la factorii umorali vasoconstrictori;

f) unui șir de alte mecanisme.

Obiectivul de bază al farmacodinamiei este caracterizarea multilaterală a acțiunii preparatelor asupra diferitor mecanisme fiziologice de reglare și de susținere a funcției date (susținerea TA în exemplul de mai sus). Rezolvarea ei permite de a formula indicațiile precise pentru administrarea substanței medicamentoase; în ce stadii și forme ale bolii hipertensive se va administra, cu ce e rațional de a combina, ce complicații pot surveni etc.

În fine, pentru clinică este important de a cunoaște cum influențează preparatul antihipertensiv asupra circulației renale și funcției excretorii a rinichilor, dacă nu sporește coagulabilitatea sângelui, dacă modifică circulația coronariană și cerebrală dacă, da atunci în care direcție etc. Clarificarea și descrierea acestor și altor caracteristici ale preparatului, de asemenea, este sarcina farmacodinamiei.

Descrierea tipurilor de acțiune ale substanțelor medicamentoase include noțiuni și terminologia, utilizată pe larg la descrierea metodelor de administrare și a orientării acțiunii medicamentelor.

Acțiunea medicamentoasă prezintă totalitatea reacțiilor organismului instalate în urma contactului cu medicamentul. Drept consecință survin modificări fiziologice și biochimice, denumite *efecte farmacologice*. Este incorectă folosirea termenilor de acțiune și efect medicamentos în calitate de sinonime. Astfel, *acțiunea medicamentului* este modificarea inițială și lăuntrică produsă de interacțiunea medicament – celulă, pe când *efectul medicamentos* este rezultatul acțiunii preparatului, ca răspuns la alte niveluri, și corespunde modificărilor produse ulterior de acțiunea medicamentului.

După caracteristicile pe care le prezintă, acțiunile sunt grupate în mai multe categorii:

I. Locală (topică)

II. Resorbtivă (generală): 2.1. Directă. 2.2. Indirectă. 2.3. Principală. 2.4. Secundară. 2.5. Reversibilă. 2.6. Ireversibilă. 2.7. Selectivă. 2.8. Neselectivă.

III. Reflectorie

I. Acțiunea locală se manifestă și se limitează la nivelul locului de administrare a medicamentului, rezultând din contactul direct al preparatului cu țesuturile. Acțiunea topică este caracteristică pentru unguente, paste, linimente, pudre, spălături, irigații, aplicații, colutorii, colire etc. Unele medicamente pot fi absorbite în patul sanguin la administrarea lor locală.

Deosebit de larg acțiunea locală a medicamentelor se utilizează în dermatologie, chirurgie, oftalmologie, stomatologie. Însă este necesar de a avea în vedere

că noțiunea „acțiune locală" este relativă, deoarece o oarecare cantitate de preparat întotdeauna se absoarbe prin pielea afectată sau neafectată, mucoase și pătrunde în sânge, influențând organismul în întregime. Această acțiune nu trebuie trecută cu vederea, deoarece sunt cunoscute cazuri de intoxicație cu preparate administrate cu scopul tratamentului local.

Absorbția poate avea loc mai intensiv la copii, de asemenea și la adulți, din porțiunile cu piele subțire – regiunile inghinale, fosele axilare, gâtul. Într-o măsură și mai mare absorbția este posibilă la aplicarea medicamentelor pe mucoase, introducerea lor în canalele plăgilor și cavități (peritoneală, pleurală, uterină, bucală, nazofaringiană).

În practica stomatologică acest tip de acțiune se utilizează pe larg în tratamentul maladiilor mucoasei bucale, pulpei dentare, țesutului parodontului (procese ulceronecrotice). De exemplu, în stomatita ulceroasă se poate folosi soluția uleioasă de anestezină (benzocaină). Preparatul provoacă anestezia țesuturilor, adică reduce sensibilitatea lor, acționând terminațiile nervoase sensibile (legându-se cu membranele lor). Cu scopul îmbunătățirii epitelizării ulcerelor, topic se utilizează soluție uleioasă a vitaminei A, aevit, ulei de cătină-albă. Pentru reducerea edemului țesuturilor cavității bucale în stomatitele inflamatorii și alergice se pot folosi preparatele astringente, unguente cu glucocorticoizi și remedii antiinflamatoare nesteroidiene. Aceste preparate, utilizate sub formă de unguente, comprese, manifestă acțiune antiinflamatoare. Deși nu se exclude și efectul resorbtiv, acțiunea locală în cazul dat este principală. Însă acțiunea locală poate fi secundară, nedorită. De exemplu, de regulă, în căile de administrare concentrația preparatului este foarte înaltă, fapt ce nu exclude efectul secundar topic.

Utilizarea internă a preparatelor antimicrobiene din grupa penicilinelor (oxacilină, ampicilină) în inflamația glandelor salivare poate provoca iritarea mucoasei bucale (inclusiv a limbii) și apariția glositei („limbă penicilinică").

II. Acțiunea generală (resorbtivă – absorbție, resorbție) se instalează după reabsorbția medicamentului administrat pe diferite căi și transportarea lui la nivelul unor organe sau țesuturi, unde declanșează reacții cu caracter general. Spre exemplu: anestezicele generale, neurolepticele, glicozidele cardiace etc.

Acțiunea directă se datorează acțiunii nemijlocite a medicamentului asupra substratului reactiv. De exemplu, glicozidele cardiace, strofantina, digoxina măresc contractibilitatea cordului, acționând nemijlocit asupra miocardului.

Acțiunea indirectă se declanșează în urma modificării funcției organelor cu care preparatul nu a contactat direct. De exemplu, glicozidele cardiace, strofantina etc. acționând direct asupra inimii, îmbunătățesc hemodinamia la bolnavii cu insuficiență cardiacă, micșorează fenomenele de stază în țesuturi, măresc diureza, înlătură edemele etc., datorită intensificării funcției de pompă a miocardului, dar nu prin influența directă asupra organelor. În prezent noțiunile de acțiune directă și indirectă dispar din uz, deoarece acțiunea directă se limitează la formarea complexului medicament-substrat, iar toate efectele sunt secundare sau indirecte.

Acțiunea principală se manifestă prin instalarea efectului curativ principal al medicamentului. Spre exemplu, clonidina micșorează tensiunea arterială, morfina înlătură durerea, iar diclofenacul inhibă procesele inflamatorii.

Acțiunea secundară se face resimțită, de regulă, concomitent cu cea principală, însă ea nu este necesară în tratamentul maladiei în cauză. De exemplu, clonidina, pe lângă micșorarea tensiunii arteriale, provoacă uscăciunea mucoasei bucale. Acțiunea principală a morfinei este cea analgezică, iar secundară – constipație.

Acțiunea principală și secundară sunt noțiuni relative. Nu toate efectele secundare sunt nedorite. De exemplu, preparatul antialergic (acțiunea principală) difenhidramina (dimedrolul) posedă acțiune secundară – inhibarea sistemului nervos central, provocând somnolență. Acest efect secundar limitează folosirea preparatului în alergie de către conducătorii auto, deoarece scade atenția, viteza răspunsului reflector. Totodată, unui pacienți utilizează difenhidramina ca hipnotic, adică efectul secundar al preparatului în cazul dat devine principal. Preparatele acidului azotos, nitriții, sunt capabile să coboare tensiunea arterială și să mărească circulația coronariană. De aceea ele se utilizează pentru profilaxia spasmului vaselor coronariene (acțiunea principală). În hematii, nitriții legitim cauzează apariția methemoglobinei (efect secundar). Efectul secundar al nitriților devine principal în cazul profilaxiei și tratamentului intoxicațiilor cu cianuri (methemoglobina leagă durabil cianurile), iar principal (dilatarea vaselor) secundar.

Alt exemplu: utilizarea soluției glicerolice de tanină pentru badijonarea gingiilor în inflamații provoacă la locul aplicării acțiune astringentă – coagularea incompletă a proteinei mucoasei bucale, vasoconstricție, reducerea edemului și formarea peliculei, care protejează receptorii mucoasei de iritare. În inflamația mai profundă a gingiilor, în trecut se folosea rezorcina care la locul aplicării manifestă acțiune cauterizantă și cheratolitică. Acțiunea cauterizantă reprezintă coagularea proteică completă cu caracter ireversibil. Dacă în cazul descris gingivita este însoțită de durere pronunțată, atunci pe mucoasă se poate aplica anestezina (benzocaina) în soluție uleioasă. În acest caz, sensibilitatea la durere se v-a micșora datorită acțiunii selective a preparatului la nivelul receptorilor nervoși sensibili. Prin urmare, acțiunea locală se poate manifesta în diferitele variante (astringentă, cauterizantă, anestezică etc.). Ea poate fi reversibilă (astringentă) și ireversibilă (cauterizantă), selectivă (anestezică) și neselectivă (astringentă, când se reduce sensibilitatea fără influența selectivă a receptorilor). Acțiunea locală este foarte importantă pentru intervențiile medicamentoase în practica stomatologică.

Alt exemplu: fenitoina (difenina) posedă ca acțiune principală sau curativă prevenirea acceselor de convulsii în epilepsie (se utilizează cu anii). Uneori în aceste condiții, apare ca efect secundar gingivita hiperplastică. Această influență asupra gingiilor poate fi utilizată în stomatologie pentru accelerarea regenerării și cicatrizării în afectarea mucoasei bucale, în special în gingivita atrofică, astfel acțiunea secundară devenind principală.

Acțiunea reversibilă se caracterizează prin restabilirea completă a funcției organului după eliminarea preparatului din organism (de exemplu, anestezicele).

Acțiunea ireversibilă se caracterizează prin tulburarea funcției, structurii organului sau substratului endogen după eliminarea preparatului din organism (de exemplu, anticolinesterazicele fosfororganice inactivează complet colinesteraza).

Acțiunea electivă (specifică) se manifestă asupra unui organ, sistem sau asu-

pra unor agenți patogeni, imprimând caracterele specifice unui medicament sau unei clase de medicamente. De exemplu, glicozidele cardiace exercită acțiune înalt selectivă asupra miocardului, manifestând acțiune cardiotonică, angiotensina – asupra peretelui vascular, mărind tensiunea arterială, oxitocina – asupra uterului, sporind contractilitatea lui etc. Cu cât electivitatea este mai pronunțată, cu atât preparatul se consideră mai valoros.

Acțiunea nespecifică este caracteristică pentru multe medicamente, nedeosebindu-se după aspectul mecanismului intern de acțiune. De exemplu, acțiunea hipnotică poate fi realizată nu numai de către somnifere, dar și de antihistaminice, tranchilizante, sedative ș.a.

III. Acțiunea reflectorie. Unele medicamente sunt capabile să excite terminațiile nervoase senzitive ale pielii, mucoaselor, peretelui vascular. În consecință se declanșează reflexe care modifică funcția unor organe localizate la distanță de locul receptorilor excitați. Astfel de schimbări reflectorii pot avea importanță atât curativă, cât și patologică. Spre exemplu, la aplicarea sinapismelor pe piele reflector se ameliorează circulația sanguină pulmonară (acțiune curativă).

Stopul cardiac reflector poate surveni la excitarea căilor respiratorii de către eter. Inspirația de amoniac (în lipotimie) poate provoca excitarea reflectorie a centrului respirator: omul revine în conștiință, funcțiile vital importante se restabilesc (aceasta este o măsură obișnuită în practica asistenței urgente). Acțiunea reflectorie s-a manifestat în legătură cu influența local iritantă a amoniacului asupra mucoaselor căilor respiratorii. Iritarea de la veriga aferentă s-a transmis în centru și de acolo la veriga eferentă (executorie) – mușchii respiratorii. Efectul reflector este posibil nu numai la acțiunea locală, dar și resorbtivă. De exemplu, la administrarea cititonului, preparatul se absoarbe în sânge, acționând asupra receptorilor situați în zona sinocarotidiană de la acești receptori, impulsurile se transmit în centrul respirator și astfel se dezvoltă acțiunea reflectorie a preparatului (excitarea respirației) după resorbția lui.

În activitatea fiecărui medicament întotdeauna se poate evidenția acțiunea principală, care determină, de regulă, domeniul lui de utilizare practică. De exemplu, procaina pe larg se utilizează pentru anestezie, în operația de extracție dentară. Însă acțiunea procainei nu se limitează numai la efectul analgezic. Preparatul, absorbindu-se, poate scădea tensiunea arterială, manifesta acțiune antiaritmică. Aspectul principal al utilizării procainei este analgezia locală. Toate celelalte acțiuni ale procainei, utilizate cu scop anestezic în situația dată, urmează a fi calificate ca secundare. Acțiune secundară extrem de nedorită va fi reacția alergică care de asemenea, poate apărea ca răspuns la administrarea procainei.

Acțiunile principală și secundară (nedorită) sunt noțiuni relative. De exemplu, fenitoina (difenina) are acțiune principală sau curativă – profilaxia acceselor de convulsii în epilepsie (se utilizează cu anii).

Uneori apare și acțiunea secundară – gingivita hiperplastică. Acest efect al fenitoinei asupra țesutului gingival se poate folosi în stomatologie cu scopul accelerării regenerării și cicatrizării leziunilor mucoasei bucale, adică acțiunea secundară, în acest caz, devine principală.

Alt exemplu: difenhidramina (dimedrolul) se utilizează cu scopul desensibilizării în alergie, aceasta fiind acțiunea ei principală. Totodată se observă acțiunea secundară a acesteia – somnolența. Această acțiune secundară se apreciază ca principală, dacă difenhidramina se utilizează în insomnie.

Substanța medicamentoasă poate manifesta acțiune la locul aplicării – acțiune locală. De exemplu, utilizarea soluției de tanin în glicerol pentru badijonarea gingiilor în inflamație provoacă la locul aplicării acțiune astringentă: coagularea incompletă a proteinei mucoasei bucale, vasoconstricție, micșorarea edemului și formarea peliculei care protejează receptorii sensibili ai mucoasei de iritare. În inflamația mai profundă a gingiilor mai înainte se utilizează rezorcinul, care la locul aplicării manifestă acțiune cauterizantă și efect cheratolitic. Acțiunea cauterizantă este coagularea completă a proteinei cu caracter ireversibil. Dacă în cazul dat gingivita este însoțită de sensibilitate pronunțată la durere, atunci pe mucoasă se poate aplica benzocaină (anestezină) în soluție uleioasă. În acest caz, se va micșora sensibilitatea la durere (durerea) în legătură cu acțiunea selectivă a preparatului asupra receptorilor nervoși sensibili. Prin urmare, acțiunea locală se poate manifesta în diferite variante (astringentă, cauterizantă, anestezică etc.). Ea poate fi reversibilă (astringentă) și ireversibilă (cauterizantă), selectivă (anestezică) și neselectivă (astringentă, când scade sensibilitatea, fără influența selectivă a receptorilor). Acțiunea locală este foarte importantă pentru intervenție medicamentoasă în practica stomatologică.

În practica stomatologică, medicul adeseori prelucrează ulcerele afectate ale mucoasei bucale cu soluții de anestezic local și soluții de remedii antimicrobiene. În acest caz se propune acțiunea simptomatică – micșorarea durerii și, etiotropă – influența asupra germenilor infecției.

2.6. Aspecte ale acțiunii adverse a medicamentelor

Noțiunea de acțiune adversă a medicamentelor este reflectată de mai mulți termeni: reacție adversă, reacție secundară, complicațiile farmacoterapiei, intoleranță medicamentoasă, alergie medicamentoasă, maladii cauzate de medicamente, patologie medicamentoasă ș.a. Mulți autori susțin ideia, de a întruni toate reacțiile nedorite ale medicamentelor sub noțiunea universală de acțiune adversă a medicamentelor.

Medicina contemporană a înregistrat succese importante în profilaxia și tratamentul diferitor maladii, în multe cazuri grație existenței substanțelor medicamentoase cu o eficiență înaltă. Însă în ultimii 60 de ani, numărul de complicații ale farmacoterapiei a crescut brusc. Dintre factorii, care determină nivel înalt de complicații medicamentoase, trebuie de menționat:

1. Creșterea numărului de medicamente eficiente și totodată potențial periculoase în paralel cu creșterea consumului de medicamente, calificat ca farmacomanie.
2. Răspândirea largă a autotratamentului. O bună parte de medicamente se eliberează din farmacii fără rețete.
3. Informarea insuficientă sau întârziată a medicilor despre efectele (acțiunile) adverse ale medicamentelor. Politerapia (administrarea concomitentă a unui număr mare de medicamente).

4. Implementarea prematură a medicamentelor în practica medicală.

Conform datelor, peste 20% din complicaţii sunt legate cu interacţiunea medicamentelor în procesul politerapiei. În timpul tratamentului spitalicesc bolnavul primeşte în mediu 8-14 preparate, majoritatea policomponente. Dacă la acestea mai adăugăm xenobioticele (adausuri alimentare, conservanţi, coloranţi, cosmetice, cafeină, vanilină, pesticide etc.), folosite de omul contemporan, care de asemenea interacţionează cu medicamentele în procesele de absorbţie, distribuţie, metabolism, excreţie, atunci devin clare dificultăţile teoretice şi practice ale problemei abordate, importanţa medico-socială a acesteia. Chimizarea (poluarea) mediului ambiant şi a vieţii duce la creşterea sensibilizării populaţiei la produsele sintezei chimice, inclusiv la medicamente.

La asistenţă stomatologică recurg contingente vaste de populaţie, care adeseori iau concomitent şi medicamente prescrise de internist, neuropatolog şi de medicii de alte specialităţi. De aceea stomatologul trebuie să fie bine informat despre acţiunile adverse ale medicamentelor prescrise. În cavitatea bucală are loc primul contact al medicamentului cu organismul, dacă acesta este administrat peroral (intern). Unele medicamente parţial se elimină prin mucoasa bucală. Toate acestea pot duce la manifestarea efectului advers al preparatelor medicamentoase, ceea ce v-a necesita implicarea medicilor stomatologi, care trebuie să stabilească corect diagnosticul şi să indice tratamentul. Stomatologul va trebui să ţină cont de preparatele prescrise de el deoarece ele pot interacţiona cu cele pe care bolnavul le ia deja, adeseori influenţând activitatea şi toxicitatea lor. De regulă, simptome ale efectului advers sunt afectarea mucoasei bucale şi ţesuturilor din regiunea maxilo-facială. Astfel, gingivita hiperplastică se observă la utilizarea îndelungată a preparatelor anticonvulsivante (mai ales, a fenitoinei şi valproatului de sodiu); xerostomia apare la folosirea antidepresivelor, colinoblocantelor, antihistaminicelor, neurolepticelor, de asemenea a clonidinei; hipersalivarea se observă la administrarea colinomimeticelor, rezerpinei, iodurii de potasiu; acidul clorhidric şi sucul gastric provoacă abraziunea patologică a smalţului dentar; cauza hemoragiei gingivale abundente poate fi întrebuinţarea anticoagulantelor cu acţiune indirectă etc. Stomatologul trebuie să diferenţieze manifestarea efectului advers în regiunea maxilo-facială de alte maladii stomatologice, cu simptomatologie asemănătoare şi, să acorde pacientului ajutorul necesar la momentul oportun.

Cele expuse sunt o dovadă directă a necesităţii pregătirii profesionale înalte a medicului stomatolog, a cunoaşterii profunde de către acesta a bazelor farmacologiei şi farmacoterapiei.

Compartimentul farmacologiei generale care studiază efectele adverse sau efectele secundare ale medicamentelor poartă denumirea de ***farmacotoxicologie***. Reacţiile adverse sunt reacţii nedorite, dăunătoare, adesea imprevizibile, pe care le pot produce medicamentele, utilizate în doze terapeutice, concomitent cu efectele terapeutice favorabile.

Farmacotoxicologia trebuie deosebită de toxicologia care studiază efectele utilizării substanţelor ce produc intoxicaţii, inclusiv a medicamentelor, în doze mari (toxice).

Frecvenţa reacţiilor adverse la medicamente constituie circa 15% în condiţii de spitalizare, fiind mai mare la copii, bătrâni şi femei. Medicamentele responsabile de cele mai frecvente reacţii adverse sunt: contraceptivele orale estroprogestative, antibioticele (în special beta-lactamele) şi chimioterapicele antimicrobiene (izoniazidă, cotrimoxazol, nitrofurantoină), medicamentele cu acţiune asupra sistemului nervos central (fenotiazine, benzodiazepine, morfinice), antiinflamatoarele nesteroidiene (fenilbutazonă, indometacină), unele antihipertensive (alfa-metildopa, hidralazină) etc. În condiţiile asocierii mai multor medicamente, riscul reacţiilor adverse creşte.

Actualmente este confirmat faptul că reacţiile adverse, uneori deosebit de severe, pot produce şi unii excipienţi folosiţi în procesul de condiţionare a diferitor forme farmaceutice (propilenglicolul, folosit la prepararea unor soluţii injectabile, poate produce colaps la o administrare intravenoasă rapidă etc.).

Clasificarea complicaţiilor

1. Complicaţiile legate de supradozarea preparatului.

2. Complicaţiile legate de acţiunea secundară şi proprietăţile toxice ale preparatului.

3. Reacţiile imunologice (alergice) cu manifestări generale (şocul anafilactic, boala serului, edemul angioneurotic), cu bararea sistemului sanguin, a pielii şi mucoaselor, a sistemului respirator etc.

4. Complicaţiile farmacoterapiei legate de diminuarea reacţiilor imune (superinfecţie, disbacterioză stafilococică, candidamicoză, aspergiloză, creşterea frecvenţei recidivelor bolilor infecţioase etc.).

5. Reacţiile de acutizare.

6. Reacţiile adverse de tip idiosincrazic.

7. Reacţiile adverse sau sindroamele legate de suspendarea bruscă a administrării medicamentelor.

1. Complicaţiile legate de supradozarea medicamentului

Supradozarea poate fi absolută (administrarea unei doze foarte mari) şi relativă (doză terapeutică, iar concentraţia în sânge şi celule este prea mare, legată de particularităţile farmacocineticii preparatului la bolnavul dat).

Supradozarea absolută poate fi accidentală sau intenţionată, cu scop de suicid. Supradozarea relativă poate avea loc în: dereglarea biotransformării (în maladiile ficatului); enzimopatii (insuficienţa activităţii sau lipsa enzimelor); toxicitatea intrinsecă mare asociată unui indice terapeutic mic (glicozide tonicardiace, antibiotice aminoglicozidice); administrarea concomitentă a mai multor medicamente, între care pot apare interacţiuni medicamentoase; reactivitatea individuală; prezenţa unor stări patologice (insuficienţă renală, miocardică). Sporirea toxicităţii: glicozidele tonicardiace pe fundalul hipokaliemiei provocată de diuretice; adrenomimeticele pe fundalul inhibitoarelor MAO-zei, alimentelor bogate în tirozină ş.a., aminoacizi, predecesori ai catecolaminelor.

2. Complicațiile legate de efectele secundare și proprietățile toxice ale preparatului

Astfel de complicații se întâlnesc mai frecvent la persoanele cu funcția dereglată a anumitor organe și sisteme. În maladiile ficatului, rinichilor, cordului, vaselor, SNC, ateroscleroză etc., utilizarea substanțelor medicamentoase poate fi însoțită de reacții secundare din partea acestor organe. Aceste complicații apar, de regulă, la administrarea îndelungată a medicamentelor, dar nu se manifestă la toți bolnavii.

În funcție de sistemul sau organul inclus în acțiunea secundară a preparatului sau agentului chimic, deosebim mai multe forme de acțiune toxică a medicamentelor.

Acțiunea neurotoxică. Țesutul nervos este cel mai perfect țesut din organism, extrem de sensibil la acțiunea diferitor substanțe chimice. Preparatele, care străbat cu greu bariera hematoencefalică, influențează toxic asupra SNC într-o măsură mică. Însă în procesele patologice, permeabilitatea barierei crește și de aceea practic majoritatea medicamentelor pot într-o măsură anumită să afecteze SNC, provocând modificări funcționale și morfologice (distrofie, destrucția fibrelor nervoase, a neuronilor).

Dereglările funcționale se pot manifesta prin excitare sau inhibiție. Excitare până la convulsii pot provoca analepticele (bemegrid, CO_2), injectarea intravenoasă a derivaților pirazolonului, supradozarea anestezicelor locale, a unor colinoblocante, anticolinesterazice etc. Inhibiție excesivă după durată, și după profunzime pot provoca: hipnoticele, neurolepticele, tranchilizantele, anestezicele generale, rezerpina, analgezicele apioide etc.

Preparatele, care penetrează bariera hematoencefalică, pot afecta capacitatea de muncă, pot provoca cefalee, vertij, stare de inhibiție psihică etc. Unele grupe de medicamente provoacă complicații mai specifice. Astfel, la administrarea îndelungată a neurolepticelor evoluează parkinsonismul, a tranchilizantelor – tulburări ale mersului (ataxie) și depresie, a excitantelor – insomnie etc. Acționarea de către medicamente a fibrelor și celulelor nervoase poate duce la modificări distrofice și chiar moartea lor. Astfel, antibioticele aminoglicozidice (streptomicina, gentamicina, neomicina etc.) pot afecta nervul acusticovestibular; derivații 8-oxichinolinei (enteroseptol, mexaform) pot include neurita nervului optic; acidul nalidixic - creșterea presiunii intracraniene și edemul nervului optic.

Acțiunea hepatotoxică. Ficatul este organul de bază, unde are loc biotransformarea substanțelor care pătrund în organism, atât pe calea enterală, cât și parenterală. Particularitățile anatomofiziologice ale ficatului fac acest organ deosebit de vulnerabil la acțiunea majorității substanțelor medicamentoase. Ficatul va suferi mai ales dacă preparatul se concentrează și se menține în hepatocite timp îndelungat – fundamentul manifestării hepatotoxicității. Proprietăți hepatotoxice posedă următoarele preparate: alcoolul etilic, anestezicele generale (cloroformul, ftorotanul, eterul), compușii arseniului, mercurului, unele antibiotice (tetraciclina, streptomicina etc.), citostaticele, antidiabeticele perorale, acetaminofenul etc. Actualmente sunt cunoscute peste 200 de preparate care acționează nefavorabil asupra ficatului. Clinic, acțiunea hepatotoxică se poate manifestea cu hepatomegalie, icter, sporirea activității transaminazelor sau se poate termina cu atrofie acută.

Acțiunea nefrotoxică. Rinichii, deopotrivă cu ficatul, sunt organe de bază în inactivarea și excreția substanțelor medicamentoase și a metaboliților lor. Prin rinichi trece până la 25% din minut volumului de sânge și, respectiv, o cantitate mare de substanțe dizolvate în el. Prin urmare, acțiunea medicamentelor și a metaboliților lor asupra vaselor sanguine și asupra elementelor parenchimului renal se manifestă destul de intensiv.

Tabloul clinic al nefrotoxicității depinde mult de locul afectării. Lezarea vaselor renale este însoțită de hipertensiune arterială, iar a glomerulelor de proteinurie. Lezarea gravă a tubilor renali duce la oligurie, anurie și insuficiență renală acută. Acțiune nefrotoxică pot provoca antibioticele aminoglicozidice (streptomicina, gentamicina, neomicina etc.), compușii mercurului, arsenului, acetaminofenul, fenacetina, sulfamidele, fenilbutazona, antiinflamatoarele nesteroidiene etc.

Acțiunea ulcerogenă (ulcus – nișă). Majoritatea medicamentelor se administrează intern (peroral) și acționează asupra mucoasei bucale și a tractului gastrointestinal. În acest caz, substanțele medicamentoase pot irita mucoasa, stimula secreția sucului gastric și acidului clorhidric, deregla sinteza prostaglandinelor, care influențează trofic țesutul tractului gastrointestinal, inhiba formarea mucusului de protecție, încetini procesul de regenerare fiziologică a epiteliului mucoasei gastroduodenale. Toate acestea pot servi ca temelie a acțiunii ulcerogene, contribuind la formarea ulcerațiilor pe mucoase (ulcerele tetraciclinice ale limbii, ulcere gastrice la utilizarea acidului acetilsalicilic). Acțiunea ulcerogenă a medicamentelor se poate observa independent de calea de administrare a lor. Apariția ulcerelor gastroduodenale poate avea loc la utilizarea următoarelor preparate: fenilbutazona, indometacina și alte antiinflamatoare nesteroidiene, glucocorticoizi, rezerpina, citostatice ș.a.

Reacțiile adverse de tip toxic pot fi, la rândul lor, de trei feluri: dismorfogene sau teratogene, mutagene și cancerigene.

Reacțiile adverse dismorfogene

Reacțiile adverse dismorfogene constau în nașterea unor copii cu malformații, consecință a utilizării de către mamă, în timpul sarcinii, a unor substanțe medicamentoase. Este cunoscut faptul că un număr mare de medicamente au efecte toxice asupra embrionului și mai puțin asupra fătului. De aceea, trebuie evitată utilizarea medicamentelor în timpul sarcinii, îndeosebi în intervalul 21-90 de zile. Pot produce reacții dismorfogene substanțele citotoxice (anticanceroase), unele antibiotice (tetracicline), anticoagulante cumarinice, antiepilepticele (fenitoina induce frecvent malformații craniofaciale). În prezent este cunoscut un număr mare de compuși, care în experimente pe animale manifestă acțiune teratogenă (gr. *teratos* – monstru, monstruoazitate). La ele se referă: glucocorticoizii, salicilații, tetraciclinele, cloridina, barbituricele, imizina, antidiabeticele sintetice perorale ș.a. Reacții adverse teratogene s-au înregistrat la folosirea în anii '60 ai sec. XX a talidomidei, în calitate de hipnotic și antianxios. Folosirea talidomidei de către gravide la vârsta sarcinii de 21-36 de zile a determinat nașterea a peste 10000 de copii cu o malformație caracteristică – focomelia (dezvoltarea anormală a unuia sau mai multor membre, care prezintă aspectul labei de focă). Cu talidomida au fost asociate și alte anomalii fetale:

paralizii faciale şi craniene, asimetrie oculară, oftalmoplegie, microftalmie, agenezie renală, atrezie esofagiană, tetralogie Fallot. Cu părere de rău, în experimente nu întotdeauna se poate aprecia corect teratogenitatea medicamentelor, deoarece există specificitate de specie a reacţiilor adverse şi nu toate tipurile acestora pot fi observate la animale. De aceea se recomandă cu scop profilactic de a limita maximal utilizarea substanţelor medicamentoase, mai ales în primele 8 săptămâni de graviditate.

Reacţiile adverse mutagene

Reacţiile adverse mutagene constau în apariţia unor modificări permanente ale genotipului care în timp, uneori chiar după mai multe generaţii, pot afecta fenotipul. Acumularea în timp a unor gene mutante în celulele sexuale (spermatozoizi şi ovule), explică creşterea alarmantă a bolilor genetice la om. Pot produce reacţii adverse mutagene: substanţele citotoxice şi cele imunosupresive, unele fenotiazine, unele antiepileptice, metronidazolul, antifungicele, epoxizii, derivaţii organofosforici etc.

Reacţiile adverse cancerigene

Reacţiile adverse cancerigene prezintă iniţierea sau promovarea procesului neoplazic, fenomen ce se poate realiza însă în perioade foarte lungi de timp. Sunt potenţial cancerigene substanţele citostatice (în special agenţii alchilanţi), hidrocarburile policiclice (în special din fumul de ţigară), aminele aromatice, azocoloranţii, nitrozaminele (apărute, de exemplu, din transformarea aminofenazonei în stomac sub influenţa acidului clorhidric) etc.

Deci, nici un medicament nu poate fi considerat „sigur" din punct de vedere al reacţiilor adverse toxice. Totuşi, medicamentele utilizate frecvent în stomatologie (anestezicele locale, codeina, penicilina, eritromicina etc.), prezintă risc minor, chiar administrate femeilor gravide. Se recomandă însă evitarea antiinflamatoarelor nesteroidiene, tetraciclinelor, benzodiazepinelor şi protoxidului de azot.

Unele medicamente, la utilizarea îndelungată, pot deregla hematopoieza, manifestând hematotoxicitate. Astfel, la folosirea cloramfenicolului, fenilbutazonei, sulfamidelor uneori se observă leucopenie; la întrebuinţarea preparatelor antiepileptice – anemie; cloramfenicolului şi sulfamidelor – micşorarea numărului de plachete (purpura trombocitopenică) etc. Hematotoxicitatea preparatelor de asemenea deseori este legată de evoluţia reacţiilor alergice.

3. Reacţiile adverse de tip alergic

Aceste reacţii reprezintă circa 10% din totalul reacţiilor adverse şi apar prin mobilizarea unor mecanisme imune. Pentru ca o reacţie adversă să poată fi etichetată „de tip alergic", aceasta trebuie să îndeplinească două condiţii:

a) să existe contact prealabil (cu 5-14 zile anterior) cu substanţa medicamentoasă;

b) să răspundă favorabil la tratamentul antialergic.

Unele medicamente pot fi haptene, să se lege în organism cu proteinele plasmatice, elementele figurate sanguine sau tisulare şi să devină antigene. La apariţia

acestor antigene, organismul răspunde cu formarea de anticorpi. La administrarea repetată a medicamentului în organism are loc reacția antigen-anticorp și se declanșează reacția alergică, care constă în apariția erupțiilor cutanate, bolii serului, edemului Quinke, șocului anafilactic etc. Adeseori reacțiile alergice se manifestă sub formă de stomatite, gingivite, cheilite și pacienții se adresează mai întâi de toate la medicul-stomatolog.

Mecanismul producerii reacțiilor adverse medicamentoase de tip alergic, similar proceselor alergice în general, constă în legarea covalentă a moleculei de medicament sau a metabolitului acestuia de proteinele organismului, cu formarea de „conjugați", care acționează ca antigeni. Aceștia vor activa (sensibiliza) sistemul imun, cu formarea de limfocite sensibilizate și imunoglobuline. În momentul, în care concentrația imunoglobulinelor este suficient de mare, în general la circa 2 săptămâni de la primul contact cu antigenul, orice nouă reîntâlnire cu acesta, poate declanșa o reacție antigen-anticorp, cu activarea consecutivă a complementului și eliberarea de peptide citoactive, responsabile de manifestările clinice ale reacției adverse.

Reacțiile alergice medicamentoase au adesea caracter încrucișat, apărând la toți compușii înrudiți structural. Reacțiile alergice apar mai frecvent în cazul utilizării locale a medicamentelor.

În funcție de mecanismul de producere și manifestările clinice caracteristice, reacțiile alergice sunt de patru tipuri: reacție alergică de tip I – imediat sau anafilactic; reacție alergică de tip II – citotoxic sau citolitic; reacție alergică de tip III – sau prin complexe imune și de tip IV - reacții alergice întârziate.

Reacțiile alergice de tip I, de tip imediat sau anafilactic, apar consecutiv întâlnirii antigenului circulant cu IgE (reagine) fixate pe suprafața unor celule – mastocite, bazofile, cu eliberarea unor cantități mari de „mediatori chimici ai alergiei" – histamină, chinine, leucotriene, prostaglandine, substanțe responsabile de manifestări clinice.

Acestea pot avea caracter generalizat – șocul anafilactic sau localizat – rinită sau conjunctivită seroasă, astm bronșic alergic, urticarie etc. Pot produce reacții alergice de acest tip penicilinele, acidul acetilsalicilic, anestezicele locale introduse intravenos, dextranii, clorpromazina, substanțele de contrast pe bază de iod, vaccinurile, serurile, tiamina etc.

În practica stomatologică sunt semnalate cazuri de apariție a șocului anafilactic la introducerea procainei, penicilinelor, lidocainei, metamisolului, sulfamidelor, vitaminei B^1, serurilor, vaccinurilor ș.a. Adeseori manifestările alergice evoluează pe mucoasa bucală. Apar stomatite alergice, gingivite, glosite, edemul buzelor etc.

Reacțiile anafilactice trebuie deosebite de reacțiile numite „anafilactoide", asemănătoare clinic celor anafilactice, dar produse nu prin mecanism imun, ci apărute secundar eliberării unor cantități mari de histamină de către medicamentele „histaminoeliberatoare" – opioide, curarizante, dextrani etc.

Reacțiile alergice de tip II, citotoxice sau citolitice, apar consecutiv întâlnirii unor imunoglobuline circulante (IgG sau IgM) cu antigeni formați ca urmare a acțiunii unor medicamente asupra unor constituenți tisulari. În urma reacției antigen-anticorp se produce liza celulelor purtătoare ale haptenei medicamentoase. Așa se produc:

- anemia hemolitică imună la peniciline, sulfonamide, rifampicină, fenacetină, chinidină, alfa-metildopa etc;
- granulocitopenie imună la peniciline, sulfonamide, aminofenazonă, fenilbutazonă, tioamide antitiroidiene;
- trombocitopenie imună la sulfonamide, rifampicină, chinină, chinidină, diuretice tiazidice, tiouracil;
- hepatită cronică activă la metildopa, fenilbutazonă, HIV, sulfonamide;
- lupus la beta-blocante, chinidină, litiu, sulfasalazină etc.

Reacţiile alergice de tip III sau prin complexe imunosolubile presupun formarea unor complexe imune solubile între antigeni şi anticorpii circulanţi (IgG sau IgM), complexe cu afinitate crescută pentru membranele bazale vasculare, unde se vor fixa, vor determina consecutiv activarea complementului şi consecinţe inflamatorii marcate. Manifestările clinice pot fi:

- boala serului (febră, adenopatie, artralgii), indusă în special de antibiotice (peniciline, streptomicină), sulfonamide, sulfamide antidiabetice, seruri (proteina heterogenă) etc.;
- leziuni renale (nefrită, interstiţială acută şi glomerulonefrită cronică) produse de peniciline, în special meticilină;
- pneumonie cu euzinofile, generată de PAS, sulfonamide, săruri de aur etc.;
- vascularite induse de peniciline, sulfonamide, tiouracil. Un tip particular de vascularită imună îl reprezintă reacţiile cutanate grave de tip eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell, determinate uneori de sulfamide, sulfone, barbiturice, fenitoină, fenilbutazonă, peniciline etc.

Reacţiile alergice de tip IV, reacţii întârziate sau mediate celular, se caracterizează prin lipsa anticorpilor circulanţi. Manifestările sunt datorate intervenţiei limfocitelor sensibilizate care eliberează limfochinine, generând infiltrate monocelulare perivenulare, a căror expresie clinică, de obicei cutanată, constă în dermatită de contact (neomicină, gentamicină), erupţie maculopapiloasă (sulfamide, barbiturice), eritem polimorf (sulfamide, peniciline, barbiturice, HIN, acid acetilsalicilic), fotoalergie etc.

Reacţiile adverse de tip alergic pot fi favorizate de factori medicamentoşi (potenţial antigenic crescut, contact frecvent cu organismul) şi de factori dependenţi de organism (calea de administrare, reactivitate individuală – mai mare la femei, atopie ereditară transmisă autozomal dominant).

Pentru profilaxia complicaţiilor alergice este necesar de a aduna anamneza, a nu indica preparate cu durata lungă de acţiune persoanelor predispuse la alergie; a evita utilizarea topică a antibioticelor, deoarece la această cale de administrare posibilitatea alergizării organismului creşte; a limita politerapia.

4. Complicaţiile condiţionate de diminuarea reacţiilor imune ale organismului

Disbacterioza medicamentoasă şi superinfecţia. Sub disbacterioză se subînţeleg diversele dereglări în microflora organismului, care evoluează în procesul tratamentului bolnavilor cu preparate chimioterapice, în special cu antibiotice. Substanţele chimioterapice modifică echilibrul simbiotic al microflorei organismului

şi ca rezultat la bolnavul slăbit apare procesul infecţios nou – superinfecţia, ca consecinţă a inhibiţiei de către agentul farmacologic a microflorei competitive. Superinfecţia este provocată, în mod firesc, de microorganismele nesensibile la substanţele chimioterapice sau de microorganismele care au dobândit rezistenţa la preparat până la tratament sau în procesul tratamentului. Mai frecvent superinfecţia este provocată de stafilococi, enterococi, proteus, pseudomonas, clebsiela pneumoniei şi fungii *Candida, Aspergillus.* Mai frecvent apare superinfecţia provocată de ciupercile din genul *Candida* – candidoză. Cu fenomene de candidoză, bolnavii, de obicei, se adresează la medicii stomatologi, deoarece boala debutează cu infectarea mucoasei bucale. În astfel de cazuri, medicul trebuie să poată acorda asistenţa medicală respectivă.

Cu scopul profilaxiei acestei complicaţii, antibioticele cu spectru larg de acţiune se vor utiliza în asociere cu preparatele antimicotice.

5. Reacţiile de acutizare

În ultimele decenii se înregistrează complicaţii legate de activitatea chimioterapeutică a substanţelor medicamentoase. Aceste reacţii secundare se caracterizează prin modificarea evoluţiei procesului infecţios în caz de activizare (acutizare) temporară a bolii sau în terapia leucozelor şi tumorilor maligne. La utilizarea antibioticelor (exemplu, peniciline, cloramfenicol) poate apărea reacţia de acutizare sau de bacterioliză condiţionată de moartea rapidă a unui număr mare de agenţi patogeni sau destrucţia masivă a celulelor tumorilor maligne cu eliberarea unei cantităţi mari de endotoxine ale microorganismelor sau produselor de scindare a proteinelor în cazul tumorilor. Aceşti factori patogeni, pătrunzând în sânge, provoacă acutizarea (agravarea) bruscă a procesului de bază şi înrăutăţirea, mai frecvent temporară, a stării bolnavilor. În unele cazuri poate apărea colapsul profund letal. A fost descrisă reacţia Jarisch-Herx-Heimer ca acţiune paradoxală a mercurului în sifilis: tratamentul provoacă iniţial o exagerare a manifestărilor bolii. O reacţie asemănătoare survine uneori la începutul tratamentului specific al unei boli infecţioase sau parazitare (exemplu, tratamentul sifilisului cu benzilpenicilină sau a tifosului abdominal cu cloramfenicol). În scopul profilaxiei acestei complicaţii, în bolile provocate de microflora foarte sensibilă, se recomandă de început tratamentul cu preparate supereficiente în doze minime.

6. Reacţiile adverse de tip idiosincrazic

Idiosincrazia, termen medical vechi care, ca şi discrazia, inspirat din teoria umorilor fundamentale, desemnează constituţia particulară a unui subiect (gr. *idios* = propriu; *syn* = împreună; *krasis* = amestec, constituţie a unui corp, temperament). În prezent, deşi este considerat desuet, termenul se mai utilizează cu referire la susceptibilitatea anormală, particulară a unui subiect la anumite proteine, alimente, medicamente, substanţe diverse, care la majoritatea indivizilor nu provoacă nici o reacţie nocivă. Idiosincrazia reprezintă doar o intoleranţă şi nu trebuie confundată cu alergia. Reacţiile adverse de tip idiosincrazic sunt reacţii independente de doze şi constau în reacţii neobişnuite, fie cantitativ (răspunsuri disproporţionat de mari la doze mici sau

disproporționat de mici la doze mari), fie calitativ (reacții anormale raportate la efectul farmacodinamic comun). Reacțiile de tip idiosincrazic se manifestă la un anumit grup de populație, care nu se încadrează în curba de distribuție a variabilității (curba Gauss). O parte din reacțiile adverse de tip idiosincrazic au un substrat genetic, care induce fie anomalii de metabolizare a medicamentelor, fie determină modificarea reactivității tisulare la medicament. Continuă să existe însă și reacții adverse de tip idiosincrazic al căror mecanism a rămas încă neprecizat (exemplu, hipertensiunea intraoculară indusă de aplicarea locală de glicocorticoizi, reacție apărută îndeosebi la populația albă). Idiosincrazia este o reacție primară de intoleranță a medicamentelor, adică se manifestă la prima introducere a preparatului.

Dintre reacțiile adverse idiosincrazice, consecutive anomaliilor de metabolizare a medicamentelor, amintim:

- creșterea toxicității dozelor obișnuite de izoniazidă (HIN), hidralazine, sulfamide la acetilatorii lenți (caracter transmis autozomal recesiv);
- creșterea toxicității dozelor obișnuite de nortriptilină, fenitoină, sparteină, unele beta-blocante la persoanele cu deficit de citocrom P^{450} (transmis autozomal recesiv);
- intoleranța la alcool, manifestată prin tulburări circulatorii și congestia feței la cei cu deficit de alcool dehidrogenază (caracter indus autozomal simplu);
- creșterea sensibilității la suxametoniu (curarizant depolarizant) la persoanele cu pseudocalinesterază plasmatică atipică, incapabilă să inactiveze curoarizantul,,inducând consecutiv la apnee toxică mortală.

Dintre reacțiile adverse de tip idiosincrazic, consecutive unor anomalii de reactivitate tisulară, amintim:

– hemoliza indusă de: doze mici de antimalarice (chinină, clorochină etc.), sulfamide antimicrobiene, sulfamide hipoglicemiante (tolbutamidă), antiseptice urinare (nitrofurantana, acid nalidixic etc.), fenacetină – la persoane, în special bărbați, cu deficit de G-6PD, deficit transmis ereditar. G-6PD este implicată în menținerea unei concentrații normale de glutation redus în eritrocite, cărora le conferă rezistență față de substanțele oxidante. Numărul persoanelor cu acest tip de deficit este estimat la circa 200 000 000;
– efectul methemoglobinizant al sulfamidelor, fenacetinei, nitriților la persoanele cu deficit de NADH-methemoglobin-reductază din hematii;
– hipertermia malignă indusă uneori de anestezicele generale și curarizante la indivizii cu anomalii ale canalelor calciului din membrana reticulului sarcoplasmatic al celulelor musculare striate.

7. Reacțiile adverse legate de întreruperea bruscă a administrării medicamentelor

Acest tip de reacții adverse apare la suspendarea bruscă a unor medicamente administrate timp îndelungat și se pot manifesta în două variante, în esență contrare. Prima, așa-numitul fenomen de anulare, se întâlnește mai rar, în temei la utilizarea îndelungată a remediilor hormonale, și constă în inhibiția durabilă a funcției glan-

delor endocrine şi suprimarea hormonilor respectivi. Această variantă apare în tratamentul cu glucocorticoizi (hidrocortizonă, prednizolon, dexametazon etc.). Simulând nivelul înalt al hormonului respectiv în sânge (hidrocortizonului), glucocorticoizii suprimă mecanismul activării naturale a corticosuprarenalelor – secreţia hormonului adrenocorticotrop. Drept urmare, suprarenalele se supun atrofierii, al cărei grad este direct proporţional cu durata tratamentului. La anularea bruscă a hormonului de substituţie exogen, evoluează insuficienţa corticosteroidă acută asemănătoare cu şocul în stresurile puternice, intervenţii chirurgicale, traume, reacţii alergice grave etc.

Înlăturarea tulburărilor acute necesită compensare urgentă a deficitului de hormon cu introducerea lui din afară. Prevenirea hipofuncţiei glandelor endocrine proprii (corticosuprarenalelor, glandelor sexuale) se poate obţine numai la încetarea treptată a hormonoterapiei (micşorarea frecvenţei prizelor, dozelor).

Mai frecvent în medicină se întâlneşte o altă variantă a reacţiei organismului la încetarea bruscă a administrării medicamentului. Această reacţie este diametral opusă celei precedente şi poartă denumirea de *fenomen* (sindrom) de *restituire*, reapariţie, „ricoşet" (engl. rebound - recul, ricoşare) a semnelor unei boli, când este sistat brusc tratamentul acesteia. Uneori este utilizat termenul sinonim recrudescenţă. Esenţa fenomenului constă în dezinhibarea procesului de reglare sau a reacţiei aparte (separate), inhibate la început de către substanţa medicamentoasă. Astfel, are loc supercompensarea procesului patologic cu acutizarea bruscă a maladiei în comparaţie chiar cu perioada precurativă (tab. 10). Ca şi în prima variantă, metoda cea mai bună de profilaxie a fenomenului rebound este încetarea treptată (!) a administrării preparatului dat (grupei farmacologice sau chimice în întregime) cu înlocuirea, în caz de necesitate, cu alt preparat.

Tabelul 10

Cele mai frecvente şi periculoase manifestări ale fenomenului rebound la încetarea bruscă a administrării medicamentelor după utilizarea lor sistematică

Preparatul, grupa	***Scopul utilizării***	***Efectele farmacologice ale preparatului***	***Manifestările fenomenului rebound***
1	**2**	**3**	**4**
Clonidina	Scăderea TA în boala hipertonică	Inhibiţia centrului vasomotor şi centrelor inervaţiei simpatice	Creşterea bruscă a TA (criză hipertonică), tahicardie, dureri în regiunea cordului
Propranololul şi alte β-adrenoblocante	Tratamentul sistematic al cardiopatiei ischemice	Blocajul adrenoreceptorilor în cord, micşorarea necesităţii în oxigen a miocardului	Accelerarea şi amplificarea acceselor de angor pectoral până la infarct de miocard
Nitroglicerina, nitraţii cu durata lungă de acţiune	Tratamentul cardiopatiei ischemice, jugularea acceselor de angină pectorală	Dilatarea vaselor capacitative, scăderea reîntoarcerii venoase, micşorarea lucrului şi necesităţii în oxigen a cordului	Apariţia sau accelerarea acceselor de angor pectoral, creşterea tensiunii arteriale, spasmul vaselor cerebrale

Continuare tabelul 10

Fenobarbital și alte remedii antiepileptice	Profilaxia acceselor de epilepsie	Inhibiția zonei motorii a scoarței și descărcărilor automate în focarul epileptogen	Accelerarea și amplificarea acceselor epileptice până la răul convulsiv îndelungat
Barbituricele, benzodiazepinele și alte hipnotice și remedii psihosedative	Tratamentul insomniei, anxietății, încordării psihice, fricii	Accelerarea adormirii, aprofundarea somnului; înlăturarea axietății, încordării psihice	Iritabilitate, insomnie, conflictualitate, somn superficial, visuri anxioase, reacții puternice și neadecvate la stres
Anticoagulante cu acțiune indirectă	Profilaxia trombozei vaselor coronariene, cerebrale etc.	Inhibiția sintezei factorilor de coagulare a sângelui	Creșterea bruscă a coagulabilității sângelui până la tromboză

Reacții adverse la nivelul cavității bucale

Cavitatea bucală este sediul a numeroase și extrem de variate reacții adverse medicamentoase. Reacțiile adverse medicamentoase la acest nivel depind de medicament (particularități fizicochimice, ritm de administrare, posologie) și de terenul pacientului, atât local (starea interioară a mucoasei bucale, septicitatea bucodentară), cât și general, fiziologic sau patologic.

Reacțiile adverse medicamentoase la nivelul cavității bucale prezintă un polimorfism considerabil, dublat adesea de lipsa de specificitate, același tip de reacții adverse putând avea cauze dintre cele mai variate (vezi tab. 11).

Tabelul 11

Principalele tipuri de reacții adverse la nivelul cavității bucale și medicamentele care le produc

Tipul reacției adverse		*Medicamentul cauzator*
Stomatită	***aftoasă***	sulfamide, amidopirină, penicilamină, săruri de aur, levamisol
	ulceroasă	izoprenalină, cocaină, barbiturice, antitiroidiene, aspirină, fenilbutazonă, ergotamină tartrat, cloramfenicol, levamisol, violet de gențiană, acid tricloracetic
	de contact	anestezice topice, antimicrobiene, antiseptice, ape de gură, paste de dinți, amalgam, gume, fixatori dentari, nichel
	de alte tipuri	cortizoni, antifolice, fenolftaleină, ioduri, chinină, citotoxice
Eritem multiform (sindrom Stevens Johnson)		propranolol, minoxidil, barbiturice, benzodiazepine, meprobamat, fenitoină, carbamazepină, fenotiazine, salicilați, diflunisal, fenilbutazonă, sulindac, săruri de aur, tiazide, furosemid, penicilină, ampicilină, tetracicline, clindamicină, sulfamide retard, rifampicină, etambutol, chinină, ape de gură conținând iod
Lupus eritematos cu manifestări orale		fenitoină, antihipertensive (în special hidralazina), tetracicline

Continuare tabelul 11

Erupții lichenoide		fenotiazine, litiu (sub formă de carbonat), chinidină, blocante β adrenergice, metildopa, captopril, diuretice tiazidice, spironolactonă, antiinflamatoare nesteroidiene, săruri de aur, penicilamină, PAS, tetracicline, mepacrină, clorochină, chinină, bismut
Pigmentarea mucoasei bucale		fenotiazine; antianxioase; metildopa; minociclină; preparate ce conțin: bismut, cupru, aur, mercur, argint, zinc; apă oxigenată; antipaludice de sinteză (produc și lizereu gingival); contraceptive orale
Hiperplazie gingivală		hidantoine (fenitoina), blocante calcice dihidropiridinice (nifedipină), ciclosporină A, contraceptive orale
Sângerări gingivale		aspirină, anticoagulante, săruri de aur, valproat de sodiu, citotoxice
Diminuarea până la dispariție a senzației gustative		litiu, biguanide, peniciline (în 35% din cazuri), rifampicină, griseofulvină, metronidazol, penicilamină
Alte tulburări ale gustului		levodopa, imipramină, litiu, antidiabetice (raetformină), aspirină, săruri de aur, propafenonă, blocantele canalelor calcice (nifedipină, diltiazem), captopril, acetazolamidă, griseofulvină, carbenicilină, lincomicină, etambutol, metronidazol, citostatice, clorhexidină, clofibrat, penicilamină
Tulburări funcționale	***senzație de arsură bucală***	preparatele de fier, folați, captopril
	arsuri și usturimi la nivelul limbii și faringelui	salicilat de sodiu, salicilamidă, amidopirină, fenilbutazonă, fenacetină, penicilină, streptomicină, kanamicină, neomicină, eritromicină, tetraciclină
	parestezii la nivelul cavității bucale	penicilină, streptomicină, neomicină, eritromicină, polimixine
	parestezii ale feței	labetalol, acetazolamidă, sultiam
	senzație de uscăciune a gurii	salicilați, fenacetină, săruri de aur, cloramfenicol, penicilină, kanamicină, polimixină
Leziuni ale limbii		cloramfenicol („limba neagră păroasa"), perborat de sodiu
Cheilite		antiinflamatoare nesteroidiene, polimixine
Adenopatie cervico-facială		hidantoine, primidonă, fenilbutazonă
Osteomalacie a maxilarului		hidantoine
Diminuare a secreției salivare		anticolinergice, neuroleptice, antidepresive, litiu, tranchilizante, antiparkinsoniene, amfetamine, antihistaminice, antiemetice, fenilbutazonă, clonidină, metildopa, guanetidină, antiaritmice

Hipertrofie a glandelor salivare cu hipersecreție	catecolamine, captopril, metildopa, guanetidină, betanidină, antitiroidiene, fenotiazine, fenilbutazonă, ioduri, clorhexidină, sulfamide antimicrobiene, etionamidă.
Dureri la nivelul glandelor salivare	fenilbutazonă, warfarină, bretilium, antihipertensive (clonidină, metildopa), alcaloizii din *Vinca*, blocante H_2, citotoxice, doxiciclină, nitrofurantoină, clorhexidină
Modificări de culoare și formă a dinților	preparate de fier, acizi, tetracicline, minociclină, nitrofurantoină, clorhexidină, paste de dinți cu fluor
Modificări de rezistență a dinților (favorizând apariția cariei)	tetracicline, morfină, antidepresive triciclice, litiu carbonic, antineoplazice
Dischinezie bucolaringofacială	antispastice, antialergice, alfa-metildopa, neuroleptice
Disartrie	benzodiazepine, fenotiazine, butirofenone, levodopa, litiu, amfetamine, alcool, metildopa, metoclopramidă
Halitosis	cloralhidrat, paraldehidă, amfetamine, alcool, isosorbiddinitrat, citotoxice, vitamina B_1 (tratament abuziv), disulfiram
Micoze orofaringiene	beta-lactamine (îndeosebi penicilinele), antibiotice cu spectru larg (cloramfenicol, tetracicline), analgetice opioide, aerosoli cu cortizoni (beclometazonă dipropionat).

După Ion Fulga – „Farmacologie", București, 2004, p. 632-634.

2.7. Interacțiunea medicamentelor

Interacțiunea medicamentelor presupune utilizarea simultană sau succesivă a două sau mai multe medicamente pe aceeași cale sau pe căi diferite.

Se disting 2 tipuri de interacțiune a medicamentelor:

- de ordin farmacocinetic;
- de ordin farmacodinamic.

Interacțiuni farmacocinetice

Interacțiunile de tip farmacocinetic pot surveni la toate etapele proceselor cinetice din organism cu consecințe asupra proceselor farmacocinetice.

Interacțiuni la etapa de absorbție

Interacțiunile medicamentoase în cursul absorbției digestive pot fi consecința modificării funcției motorii gastrointestinale și pH-ului gastric sau intestinal. Timpul de evacuare gastrică influențează rata de livrare a medicamentului către intestin, segmentul principal al absorbției. Factorii, care rețin evacuarea gastrică, scad, de regulă, absorbția medicamentelor și viceversa. Absorbția intestinală este favorizată de către medicamentele, care inhibă activitatea motorie digestivă și diminuată de cele care o stimulează.

Modificările medicamentoase ale pH-ului gastric şi intestinal influenţează absorbţia în concordanţă cu mărimea fracţiei disociate a medicamentelor. Procesul de absorbţie reprezintă un alt mecanism prin intermediul căruia unele medicamente pot reduce absorbţia digestivă a altora. Din categoria medicamentelor adsorbante fac parte subsalicilatul de bismut şi rezinele schimbătoare de ioni (colistiramina). Ele pot reduce absorbţia digoxinei, tetraciclinei, doxiciclinei cu 35-40%. Rezinele schimbătoare de ioni, administrate în tratamentul hipercolesterolemiei, interferează cu absorbţia anticoagulantelor şi tiroxinei.

Interacţiuni la etapa de transport şi distribuţie

Competiţia între medicamentele cu situsuri comune de legare pe proteinele plasmatice este destul de frecvent. Menţionăm câteva exemple din această categorie: acizii mefenamic, nalidixic, etacrinic etc. se numără printre medicamentele, care deplasează anticoagulantele cumarinice de pe suportul proteic; acidul salicilic şi fenilbutazona slăbesc legarea de proteinele plasmatice a fenitoinei, tolbutamidei şi indometacinei, antagonizând legarea fenilbutazonei de proteinele plasmatice.

Interacţiuni la etapa de biotransformări

Din punct de vedere al consecinţelor clinice, acest tip de interacţiune poate fi considerat ca cel mai important. Unele medicamente au capacitatea de a stimula activitatea metabolică a sistemelor enzimatice hepatice, diminuând astfel concentraţia sanguină şi intensitatea efectelor medicamentelor asociate. Există, de asemenea, o categorie de medicamente care inhibă diverse sisteme enzimatice cu acumularea medicamentelor în substrat şi creşterea toxicităţii lor. Exemple de interacţiune prin mod de inducţie sau inhibiţie enzimatică sunt descrise în compartimentul "Biotransformarea medicamentelor".

Interacţiuni la etapa de eliminare

Eliminarea renală a medicamentelor poate fi influenţată de administrarea asociată a altor preparate, acestea acţionând prin:

- modificarea pH-ului urinar;
- intensificarea sistemelor implicate în secreţia tubulară;
- alterarea ratei filtrării glomerulare.

Variaţiile pH-lui urinar corelează cu procesul de disociere al medicamentelor. Astfel, acidifierea urinei favorizează eliminarea structurilor bazice a căror disociere se intensifică în aceaste condiţii. Eliminarea structurilor acide se accentuează la alcalinizarea urinei.

Paralel cu factorii patologici şi alimentari, medicamentele induc variaţii ale pH-ului urinar, modificând eliminarea renală a altor substanţe administrate concomitent.

Alcalinizarea urinei se realizează prin administrarea bicarbonatului de sodiu. Antiacidele neutralizante (hidroxidul de magneziu, compuşii de aluminiu) tind să mărească valoarea pH-lui urinar. În această condiţie, clearance-ul renal al bazelor slabe scade, fiind favorizată eliminarea structurilor acide. Acidifierea urinei, prin ad-

ministrarea clorurii de amoniu, are consecințe inverse asupra medicamentelor bazice și acide. Aceste fenomene pot fi utilizate cu scopul accelerării eliminării toxicelor respective din organism.

În cazul secreției tubulare medicamentele administrate asociat pot concura. Aceasta se referă la unele structuri acide secretate la nivelul tubului contort proximal prin intermediul acelorași sisteme de transport. Din această categorie fac parte: sulfonamidele, diureticele tiazidice, diazoxidul, metotrexatul, penicilinele, probenecidul etc. Spre exemplu: acidul acetilsalicilic și alte antiinflamatoare nesteroidiene reduc efectul antihipertensiv al diureticelor tiazidice prin antagonizarea secreției lor la nivelul tubului proximal. Cimetidina inhibă secreția tubulară a procainamidei.

Intensificarea fluxului sanguin renal, indusă de unele medicamente (ex. vasodilatatoarele), poate determina creșterea clearance-ului altor preparate. Interacțiunile medicamentoase pot surveni și în cursul eliminării biliare. Probenecidul reduce excreția biliară a rifampicinei și indometacinei. Colestiramina, împiedicând reabsorbția intestinală a unor medicamente eliminate pe cale biliară (digoxina), întrerupe circuitul enterohepatic și reduce timpul de înjumătățire al acestora.

Interacțiuni farmacodinamice

Interacțiunile medicamentoase pot avea loc și în faza farmacodinamică. În funcție de specificul acțiunii medicamentelor asociate, interacțiunile medicamentoase la etapa farmacodinamică sunt de două feluri:

- interacțiuni de tip sinergic;
- interacțiuni de tip antagonic.

Sinergismul farmacodinamic

Asocierea a două sau mai multe medicamente, care determină un efect global egal sau mai mare decât suma efectelor componentelor asociate, se numește ***sinergism*** sau ***asociere sinergică***. Deosebim: sinergism aditiv sau sinergism de sumație, și sinergism superaditiv sau de potențare.

Sinergismul aditiv „de sumație"

Se obține numai între medicamentele care produc același efect, efectul general al acestei asocieri fiind egal cu suma efectelor fiecărei substanțe în parte. Pot fi următoarele variante de sinergism aditiv:

- Ambele substanțe ale unei asociații sinergice acționează pe același receptor. Sinergismul dintre astfel de substanțe se numește *sinergism aditiv de doză*, întrucât asocierea acestora ar putea fi înlocuită cu creșterea dozei numai a uneia din ele.
- Sinergismul aditiv dintre substanțe cu structură chimică diferită, care acționează după același mecanism sau după mecanisme diferite, efectele fiind însă asemănătoare. Un astfel de sinergism este numit aditiv de efect (inhibitorii monoaminoxidazei / potențează acțiunea adrenalinei, noradrenalinei, serotoninei).

Sinergismul superaditiv

Asocierea medicamentoasă sinergică, a cărei efect global este mai mare decât suma efectelor componentelor asociate, se numeşte *sinergism de potenţare*. Potenţializarea poate fi întâlnită atât la medicamentele cu efect similar, cât şi la cele cu efect diferit. De exemplu, morfina potenţează somnul narcotic, tranchilizantele – efectul analgezicelor, cocaina – efectul hipertensiv al adrenalinei etc.

Antagonismul farmacodinamic

Antagonismul farmacodinamic constă în diminuarea sau anularea efectelor farmacodinamice ale unei substanţe ca urmare a asocierii cu o altă substanţă medicamentoasă, care acţionează în sens opus. În funcţie de particularităţile farmacodinamice ale medicamentelor asociate, antagonismul poate fi generat prin mecanisme diferite.

Antagonismul competitiv

Antagonismul competitiv se instalează atunci când medicamentele asociate interacţionează cu acelaşi tip de receptori, un medicament fiind agonist, iar altul antagonist. La doze (concentraţii) echivalente, antagonistul, beneficiind de afinitate înaltă pentru receptor, se opune interacţiunii agonist-receptor, blocând apariţia efectelor caracteristice agonistului.

Conform legii interacţiunii maselor, creşterea progresivă a dozei (concentraţiei) agonistului determină disocierea antagonistului de la nivelul receptorului cu reinstalarea efectelor agonistului. Drept exemplu de antagonism competitiv pot servi: *acetilcolina* muscarinocolinoliticele; *acetilcolina* nicotinocolinoliticele; *adrenomimetice* adrenoblocantele; *histamina* antihistaminicele.

Antagonismul necompetitiv

Antagonismul necompetitiv este consecinţa asocierii a două medicamente, care acţionează în sens opus şi care vizează diferiţi receptori sau mecanisme. Astfel, medicamentul antagonist diminuează capacitatea de răspuns a structurii efectoare prin modificarea permeabilităţii membranei celulare, reducerea dinamicii calciului, modificarea activităţii unor sisteme enzimatice.

Antagonismul necompetitiv poate fi rezultatul administrării asociate a unui medicament care acţionează pe acelaşi tip de receptori ca şi agonistul, efectul său blocant fiind ireversibil. Un exemplu în acest sens este antagonismul norepinefrină – fenoxibenzamină.

Uneori, ambele medicamente asociate sunt agoniste, însă graţie faptului că acţionează pe receptori diferiţi, a căror activare se soldează cu efecte de sens opus, efectul final se încadrează în noţiunea de antagonism funcţional. De exemplu: acetilcolina – epinefrina; histamina – norepinefrina; peniciline – tetracicline.

Incompatibilităţile medicamentoase

Incompatibilităţile medicamentoase sunt antagonisme ce ţin de prescrierea unor medicamente într-o reţetă şi care determină fie modificarea proprietăţilor fizice

şi chimice ale medicamentului sau formei farmaceutice, fie anularea unui efect scontat sau producerea unui efect indezirabil. Incompatibilităţile pot fi fizice, chimice, farmacodinamice sau farmaceutice.

Incompatibilităţile fizice sunt cauzate de o modificare a stării fizice, rezultată din contactul a două substanţe asociate. De exemplu, antipirina cu metenamina sau cu aspirina formează un amestec lichid.

Incompatibilităţile chimice pot surveni în urma prescrierii a două sau mai multe substanţe care la contactare reacţionează chimic între ele, modificând calitativ forma medicamentoasă. Este cel mai răspândit tip de incompatibilitate şi se produce preponderent în soluţii. Din incompatibilităţile chimice rezultă compuşi noi, uneori inactivi, ulterior toxici sau nocivi pentru organism. Ca exemple se pot cita: iodura de sodiu în asociere cu apa oxigenată produce reacţia de oxidare; atropina şi iodura de sodiu formează o sare dublă insolubilă şi inactivă; fenazona combinată cu nitritul de amil formează un derivat nitros foarte toxic etc.

Incompatibilităţile farmacodinamice sunt cele în care medicamentele prescrise produc un antagonism nedorit şi neavantajos pentru pacient. Exemple de incompatibilităţi de acest fel sunt: diminuarea efectului penicilinei asociate cu cloramfenicol; creşterea efectelor toxice ale metotrexatului combinat cu sulfamidele; ocitocicele asociate cu ciclopropanolul pot provoca aritmii cardiace prin sensibilizarea miocardului, iar asociate cu digitalicele pot induce bloc atrioventricular.

Incompatibilităţile farmaceutice sunt reprezentate de prescrierea unui medicament într-o formă necorespunzătoare sau a unei cantităţi prea mari pentru forma farmaceutică.

2.8. Fenomenele survenite la administrarea repetată a medicamentelor

La administrarea îndelungată a medicamentelor sunt posibile patru variante de modificare a efectelor farmacologice:

a) intensificarea acţiunii preparatelor;
b) diminuarea efectelor farmacologice;
c) dependenţa medicamentoasă;
d) alergizare (hipersensibilizare).

Intensificarea acţiunii preparatelor poate surveni ca rezultat al cumulării, sensibilizării sau fenomenului rebound (de suspendare).

Cumularea (lat. *cumulatio* – însumare, acumulare) poate fi de ordin material, când este diminuată excreţia, dereglată funcţia renală şi hepatică, în caz de supradozaj, şi de ordin funcţional, manifestată prin sporirea acţiunii farmacologice la administrarea repetată a aceleiaşi doze de medicament. Cumularea materială are loc la utilizarea repetată a preparatelor epurate lent din organism şi este caracteristică pentru glicozidele cardiace, barbiturice, anticoagulante, bromura de sodiu etc.

Cumularea funcţională se dezvoltă, de regulă, la administrarea repetată a psihotropelor, anticolinesterazicelor ş.a.

Sensibilizarea (lat. *sensibilis* – sensibil) în sens larg se caracterizează prin răspunsuri anormale, cantitative sau calitative. Sensibilizarea (intoleranţa) include două variante: congenitală şi dobândită.

Intoleranța congenitală (idiosincrazia) este o reacție particulară observată la unii indivizi și care constă în apariția unui răspuns necaracteristic compusului medicamentos dat. Idiosincrazia este rezultatul prezenței unor enzimopatii.

Intoleranța dobândită este o varietate de răspuns la acțiunea medicamentelor de tip alergic. În acest caz medicamentul se cuplează cu anticorpii formați anterior și se declanșează reacția alergică (erupții cutanate, prurit, dermatită, conjunctivită, edem angioneurotic (Quincke), spasm bronșic etc.).

Fenomenul rebound a fost descris în compartimentul 2.6.

Diminuarea efectelor farmacologice la administrarea repetată a preparatelor se manifestă prin desensibilizare, tahifilaxie, toleranță și fenomenul de anulare.

Desensibilizarea se manifestă prin scăderea sensibilității organismului față de medicament sau dispariția treptată a efectului. Are loc, de regulă, la administrarea hormonilor sau a neuromediatorilor.

1. Inactivarea receptorilor membranari la suprafața celulelor țintă. Diminuarea receptorilor se poate produce prin trei procese principale:

a) endocitoza receptorilor care au fixat ligandul specific și hidroliza lor în lizozomi;

b) modificarea conformației receptorului după fixarea ligandului;

c) fixarea ligandului fără transmiterea semnalului specific interacțiunii ligand-receptor.

2. Pierderea caracteristicilor de reglare specifice unei anumite enzime, cu menținerea proprietăților catalitice.

3. Tratamentul unor alergii prin injectarea repetată de soluții diluate ale alergenului. Concentrația alergenului este prea mică pentru a genera simptome, dar promovează toleranța antigenului de către sistemul imun (hiposensibilizare).

Tahifilaxia sau desensibilizarea acută constă în reducerea rapidă și progresivă a răspunsului până la dispariția lui, ca urmare a întrebuințării repetate a unui medicament la intervale scurte de timp (amfetamina, efedrina).

Toleranța prezintă scăderea sau dispariția efectului terapeutic la utilizarea repetată a preparatului fără fenomene de dependență. Drept exemplu pot servi purgativele vegetale ce conțin antraglicozide. Spre deosebire de tahifilaxie, toleranța se instalează după o perioadă de timp mai îndelungată. Există două tipuri de toleranță: *înnăscută* și *dobândită*.

Toleranța înnăscută se depistează la nașterea copilului și se manifestă la administrarea internă și parenterală a preparatelor. Astfel, la om s-au înregistrat cazuri de toleranță față de anticoagulantele cumarinice, care au necesitat mărirea dozei uzuale de 20 de ori.

Toleranța dobândită (individuală) constă în diminuarea gradată a răspunsului farmacodinamic la o administrare cronică de medicament. Ea se poate instala ca urmare a intensificării procesului de metabolizare sau diminuării procesului de absorbție consecutive administrării repetate a unor medicamente (barbiturice, analgezice, antihistaminice, purgative etc.).

Dependența medicamentoasă (patimă) prezintă o necesitate patologică de a repeta utilizarea medicamentului cu scopul ameliorării dispoziției și înlăturării sen-

zațiilor neplăcute (dureri în articulații, cord, frică de moarte, bronhospasm, puseuri hipertonice etc.). Dependența poate fi psihică și fizică.

Dependența psihică se caracterizează prin necesitatea administrării repetate a produsului farmaceutic, drogului sau alcoolului, în scopul creării senzației de satisfacție și stimulare psihică (euforie), înlăturării stării de disconfort.

Dependența fizică se manifestă prin sindromul de abstinență. Unele din simptomele acestuia sunt de ordin subiectiv (anxietate, iritabilitate, sete pronunțată, dereglări comportamentale), altele de ordin funcțional (convulsii, aritmii, colaps, moarte).

În funcție de medicamentele implicate se disting următoarele tipuri de dependență:

- dependență de tip alcool: barbiturice: alcool, barbiturice și hipnotice nebarbiturice, tranchilizante;
- dependență de tip amfetaminic: amfetamina, dexamfetamina;
- dependență de tip canabis: preparate din *Cannabis sativa,* marihuana, ganja, hașiș;
- dependență de tip cocaină: cocaină și frunze de coca;
- dependență de tip opioid: morfină, heroină, codeină, metadonă, petidină;
- dependență de tip halucinogene: LSD, mescalină, psilucibină;
- dependență de tip solvenți organici: acetonă, tetraclorură de carbon, toluen.

2.9. Controlul biologic al calității substanțelor medicamentoase

Controlul medicamentului, utilizat deja în practică, permite scoaterea din uz a preparatelor mai puțin eficiente și cu o toxicitate înaltă. Calitatea preparatelor se determină, de regulă, prin metode chimice și fizico-chimice.

Uneori aceste metode nu sunt utile pentru aprecierea activității biologice a principiilor active. În aceste cazuri se efectuează standardizarea biologică care constă în cercetarea acțiunii medicamentelor în experimente pe animale de laborator. Activitatea biologică a materiei prime sau a substanței medicamentoase se stabilește prin comparație cu activitatea preparatelor standard, obținute în instituții de cercetări științifice specializate prin metode descrise în Farmacopeea de Stat. Ultimele manifestă activitate farmacologică constantă pe parcursul unui anumit termen, în condiții speciale de efectuare a experimentelor. Activitatea preparatului standard este exprimată în unități convenționale de acțiune (UA). Pentru unele preparate sunt stabilite standarde internaționale și unități de acțiune internaționale (UI). Activitatea biologică a medicamentelor se determină pe broaște, pisici și hulubi. Standardizării biologice sunt supuse, de regulă, glicozidele cardiace, hormonii, unele antibiotice, heparina, fraxiparina, fragmina. De exemplu, pentru determinarea activității biologice a frunzelor și preparatelor din *Digitalis purpureea* sau *Digitalis lanata* se folosesc extracte din aceste plante, purificate de substanțe de balast.

Actualmente, datorită metodelor perfecționate de analiză a calității medicamentelor, necesitatea controlului biologic al unor medicamente s-a redus considerabil.

2.10. Elemente de cronofarmacologie

Acțiunea medicamentelor depinde în mare măsură de fazele bioritmului. Ritmul biologic prezintă oscilarea intensității sau vitezei proceselor biologice care survin la intervale de timp aproximativ egale. În funcție de durata perioadei (intervalul dintre două cicluri limitrofe similare) se disting mai multe tipuri de ritmuri: cu frecvență înaltă (mai puțin de 0,5 ore); cu frecvență medie (de la 0,5 ore până la 3 zile); cu frecvență mică (de la câteva săptămâni, luni până la un an). Domeniul medicinii, în care se descriu legitățile acțiunii medicamentelor asupra organismului în concordanță cu activitatea lui ritmică și influența preparatelor asupra ritmurilor biologice se numește *cronofarmacologie*. Variațiilor ritmice sunt supuse atât procesele farmacocinetice ale substanțelor medicamentoase, cât și cele farmacodinamice.

Compartimentele de bază ale cronofarmacologiei sunt următoarele:

1. Cronofarmacocinetica studiază variațiile ritmice ale soartei medicamentului în organism, adică modificările ritmice ale absorbției, distribuției, biotransformării și excreției preparatelor.

2. Cronostezia descrie schimbările sensibilității organismului față de medicamente în funcție de activitatea lui ritmică.

3. Cronergia studiază oscilațiile ritmice ale intensității și duratei efectului farmacologic în concordanță cu variațiile fazelor bioritmului.

4. Cronodinamia are ca obiect de studiu mecanismele modificării efectelor farmacologice în funcție de timpul lor de apariție.

Din cele expuse, se conturează două principii esențiale în utilizarea medicamentelor:

- Doza optimă a preparatului trebuie să coincidă cu perioada evaluării maximale a procesului patologic.
- Timpul administrării medicamentelor se va determina în baza studierii bioritmului concret (cronoterapia individuală).

2.11. Elemente de farmacogenetică

Este cunoscut faptul că unul și același medicament provoacă efecte neunivoce de ordin cantitativ și calitativ la diferite persoane, dovadă a sensibilității individuale față de medicamente și alte xenobiotice.

În 1959 Vogel, în premieră, a constatat că reacția organismului la medicamente este controlată genetic. Astfel a apărut o direcție nouă în farmacologie - *farmacogenetica* care studiază importanța factorilor ereditari în realizarea reacției organismului la medicamente.

Obiectivele de bază ale farmacogeneticii se formulează astfel:

1. Dezvăluirea mecanismelor transmiterii din generație în generație a particularităților individuale ale reactivității organismului la medicamente.
2. Elucidarea repercusiunilor funcțiilor alterate ale enzimelor care participă la metabolizarea medicamentelor.
3. Perfecționarea metodelor de depistare a persoanelor purtătoare de enzime atipice ale biotransformării preparatelor.
4. Elaborarea metodelor de profilaxie și tratament ale reacțiilor neobișnuite la medicamente cauzate de factorii genetici.

Actualmente sunt cunoscute multiple mutații (apariția bruscă într-un organism a unui caracter genetic nou) care determină reacții patologice la administrarea medicamentelor (vezi tab. 12).

Tabelul 12

Reacțiile patologice față de medicamente determinate genetic

Indicele genetic	***Medicamentul declanșator***	***Reacția patologică***
Insuficiența glucozo-6-fosfatdehidrogenazei	Primachina, preparate sulfanilamide și al. (în total circa 30 de medicamente)	Hemoliza eritrocitelor
Acetilare lentă	Izoniazida, hidramicina, sulfadimidin etc.	Reacțiile adverse caracteristice pentru fiecare preparat
Hipersensibilitate față de itilină (colinesterază atipică)	Suxametoniu	Asfixie îndelungată
Insuficiența methemo-globinreductazei	Diafenilsulfon, primachină	Cianoză
Creșterea tensiunii intraoculare după administrarea glucocorticoizilor	Utilizarea topică (ochi) a glucocorticoizilor	Creșterea tensiunii intraoculare
Hemoglobine instabile (unele)	Oxidanți	Hemoliza eritrocitelor
Hipertermie malignă	Anestezice generale	Hipertermie
Methemoglobinemie indusă de fenacetină	Fenacetina	Cianoză
Insuficiența hidroxilării fenitoinei	Fenitoină	Ataxie, nistagm

Cunoașterea originii genetice a sensibilității individuale față de substanțele medicamentoase permite determinarea posologiei optimale a preparatului pentru fiecare pacient și elaborarea programelor farmacoterapiei eficiente și inofensive.

FARMACOLOGIA SPECIALĂ

SUBSTANȚELE MEDICAMENTOASE CU INFLUENȚĂ ASUPRA SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC

Capitolul III. PREPARATELE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA INERVAȚIEI AFERENTE

3.1. Anestezicele locale

Anestezicele locale sunt substanțe care deprimă reversibil sensibilitatea terminațiilor nervoase senzitive și transmiterea impulsurilor prin anumite fibre nervoase. La contactarea anestezicelor locale cu țesuturile se stopează în primul rând senzația de durere, inhibându-se atât generarea, cât și conducerea potențialelor de acțiune în fibra nervoasă. La aprofundarea anesteziei se afectează fibrele vegetative și cele ale sensibilității termice și dureroase, apoi cele proprioceptive, ale sensibilității de tact și presiune și, în final, fibrele motorii somatice.

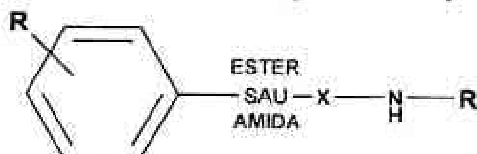
Farmacocinetica. Preparatele grupei date manifestă, de regulă, proprietăți farmacocinetice similare. Ele se absorb rapid prin mucoase. Din aceste considerente, în scopul diminuării absorbției lor și amplificării, prolongării acțiunii lor și reducerii manifestărilor toxice, se vor administra preparate vasoconstrictoare (epinefrină clorhidrat). Preparatele se hidrolizează în țesuturi la pH-ul 7,4 (în focarul inflamator, unde mediul este mai acid, țesuturile sunt mai puțin receptive la acțiunea medicamentelor). Produsele hidrolizei – bazele, care și exercită acțiune asupra fibrelor nervoase, se distrug rapid și se elimină preponderent prin rinichi.

Farmacodinamia. Preparatele clasei date exercită acțiune locală și resorbtivă. Acțiunea locală înlătură sensibilitatea algică și influențează asupra tonusului vascular (acțiunea vasoconstrictoare exercită cocaina, iar vasodilatatoare – tetracaina, procaina). Efecte resorbtive sunt: analgezic, antiaritmic, hipotensiv, colinolitic, adrenoblocant, spasmolitic, antiinflamator.

Mecanismul de acțiune al anestezicelor locale nu este pe deplin elucidat. S-a stabilit că la acțiunea preparatelor din clasa menționată scade permeabilitatea membranelor fibrelor nervoase pentru ionii de sodiu (ca rezultat al relațiilor competitive cu ionii de calciu și majorării tensiunii superficiale a membranelor fosfolipidice). Se reduce asigurarea energetică a sistemelor transportoare a ionilor prin membranele fibrelor nervoase. Ca urmare a dereglării proceselor oxido-reducătoare, în țesuturi scade producerea ATP-lui și altor substraturi energetice. Anestezicele locale formează complex cu ATP-ul, fapt care la fel reduce asigurarea energetică a proceselor funcționale din celulă. Ultima favorizează inhibarea formării potențialului de acțiune și drept consecință împiedică generarea și conducerea excitației nervoase.

Mecanismul molecular de acțiune este corelat cu structura chimică. Anestezicele locale conțin constant în structura lor un rest aromatic lipofil și o grupare amino hidrofilă separate printr-o catenă de 6-9 A.

În funcție de natura catenei de legătură, pot fi **amide** și **esteri**.



Gruparea amino terminală poate exista atât sub formă ionizată, cât și neionizată. Raportul celor două forme, care coexistă, depinde de pKa-ul și pH-ul soluției. Forma neionizată este mult mai liposolubilă și pătrunde mai ușor prin membrane.

Ambele forme contribuie la închiderea canalelor de Na^+. Moleculele neionizate blochează canalele de sodiu. Acționând din grosimea membranei, moleculele ionizate ar închide orificiul intern axoplasmic al acestor canale, fixându-se probabil pe receptori specifici ai suprafeței interne a membranei.

După administrare, în condițiile de pH ale organismului, se menține o proporție redusă de molecule neionizate liposolubile, dar suficientă pentru a realiza acțiunea anestezică locală. Scăderea pH-ului tisular, de exemplu în țesuturile inflamate, reduce proporția formelor liposolubile, neionizate, întârziind instalarea anesteziei și diminuând intensitatea ei.

Există și anestezice locale fără grupări $-NH_2$ hidrofilă, fără formă cationică (benzocaina) cu acțiune independentă de pH.

Majoritatea anestezicelor locale au un pKa cuprins între 8-9, prezentând în soluție, la pH-ul mediului intern, molecule neionizate în proporție relativ mică, dar suficientă pentru a asigura acțiunea anestezică.

Lidocaina are pKa=7,9 și prezintă o proporție mare de molecule neionizate la pH-ul fiziologic (35%), de aceea penetrează cu ușurință membranele și provoacă repede anestezie. Procaina are pKa=8,9 și proporția moleculelor neionizate mai mică, de aceea pătrunderea este mai slabă și anestezia se instalează relativ lent.

Injectarea anestezicului în țesuturile inflamate, cu un pH scăzut, diminuează cantitatea de molecule neionizate, micșorând eficacitatea.

Indicațiile anestezicelor locale:

- anestezia de suprafață, în ORL, stomatologie, oftalmologie
- anesteziologie
- pentru prevenirea durerilor locale
- entorse
- blocaje terapeutice pentru prevenirea spasmelor vasculare

Modalitățile de realizare a anesteziei locoregionale sunt următoarele:

- ❑ *anestezia de suprafață (de contact)* – aplicarea anestezicului local prin badijonaj pe tegumentele sau mucoasele lezate (mucoasa bucală, faringiană, esofagiană, nazală, conjuctiva și corneea, mucoasa aparatului genito-urinar); determină și anestezierea receptorilor senzitivi de suprafață, neinteresând stratul submucos;

- *anestezia prin infiltrație* – injectarea substanței în profunzimea țesuturilor, strat cu strat, cu interesarea tegumentelor și țesuturilor subiacente din profunzime;
- *anestezia de conducere (regională)* poate fi de mai multe feluri: anestezie prin bloc nervos, anestezie rahidiană și anestezie epidurală. Presupune injectarea substanței anestezice locale în imediata vecinătate a unui trunchi nervos.

Anestezia prin bloc nervos, numită și *anestezie tronculară* sau *plexală* – injectarea anestezicului în vecinătatea nervilor periferici sau a plexurilor nervoase (nervi intercostali, cranieni, plex bronhial, cervical etc.).

Rahianestezia (anestezia spinală) – introducerea anestezicului local în spațiul subarahnoidian, unde vine în contact cu lichidul cefalorahidian. Injectarea se face, de obicei, între vertebrele L_3 – L_4, permițând obținerea anesteziei abdomenului inferior, perineului și membrelor inferioare.

Anestezia epidurală – administrarea anestezicului local în spațiiul epidural, cel mai frecvent la nivelul regiunii lombare (mai rar - toracele). Anestezicul penetrează prin *dura mater* și ajunge în spațiul subarahnoidian, de asemenea, pătrunde în spațiul paravertebral, producând suplimentar bloc nervos paravertebral.

- *anestezia osoasă* – introducerea anestezicului local în stratul spongios al osului;
- *anestezia arterială* – introducerea anestezicului intraarterial, realizându-se anestezierea zonei situate distal de locul de injectare.

Tabelul 13

Clasificarea anestezicelor locale

I. În funcție de proveniență	
a) naturale	- cocaina
b) sintetice	- tetracaina (dicaina), procaina (novocaina), cloroprocaina (nescaina), lidocaina (xicaina), cincocaina (sovcaina), prilocaina (xilonest), mepivacaina (carbocaina), bupivacaina (marcaina), etidocaina (duranest), benzocaina (anestezina), articaina;
c) diverse	- fenolul, difenhidramina (dimedrolul), clorpromazina (aminazina) etc.
II. În funcție de structura chimică	
a) derivații acidului paraaminobenzoic	- procaina, cloroprocaina, tetracaina, benzocaina
b) derivații acetanilidei (amidinici)	- prilocaina, lidocaina, trimecaina, etidocaina, bupivacaina, articaina, mepivacaina
III. În funcție de activitate (potența de acțiune)	
a) foarte active	- tetracaina, bupivacaina, etidocaina, cincocaina, articaina
b) active	- lidocaina, trimecaina, mepivacaina, benzocaina, cocaina, prilocaina
c) slab active	- procaina, cloroprocaina

IV. În funcție de toxicitate	
a) foarte toxice b) toxicitate medie c) puțin toxice	- cincocaina, tetracaina, bupivacaina - lidocaina, trimecaina, etidocaina, mepivacaina, benzocaina, cocaina, prilocaina - procaina, cloroprocaina, articaina
V. În funcție dedurata acțiunii	
a) lungă (3 ore și mai mult) b) medie (1-2 ore) c) scurtă (20-60 min)	- bupivacaina, etidocaina, cincocaina, benzocaina - lidocaina, trimecaina, prilocaina, mepivacaina, articaina - procaina, cloroprocaina, cocaina, tetracaina
VI. În funcție de latența acțiunii	
a) cu dezvoltarea rapidă a efectului (până la 5 min) b) cu dezvoltarea mai lentă a efectului	- cocaina, cloroprocaina, tetracaina, lidocaina, etidocaina, cincocaina - procaina, benzocaina, mepivacaina, bupivacaina, prilocaina
VII. În funcție de tipul anesteziei	
a) asuperficială (terminală, de contact) b) infiltrativă c) de conducere d) rahianestezia e) toate tipurile	- tetracaina, benzocaina, trimecaina, lidocaina, articaina - procaina, cloroprocaina, trimecaina, lidocaina, mepivacaina, articaina, prilocaina, mepivacaina, bupivacaina, etidocaina - procaina, cloroprocaina, trimecaina, lidocaina, mepivacaina, articaina, prilocaina, mepivacaina, bupivacaina, etidocaina - lidocaina, mepivacaina, bupivacaina, cincocaina, articaina - lidocaina

Primul anestezic utilizat în practica medicală a fost cocaina. Actualmente nu se utilizează pentru anestezia locală, întrucât este foarte toxică și, dezvoltă dependență medicamentoasă (cocainism).

Tetracaina clorhidrat (*Dicaina*®) este utilizată, de regulă, pentru anestezia de suprafață, ca urmare a toxicității înalte. Substanța medicamentoasă se folosește doar în asociere cu preparatele vasoconstrictoare, deoarece dilată vasele, amplificând astfel absorbția proprie și toxicitatea. Intoxicația cu dicaină decurge în două stadii. În primul stadiu se constată agitație motorie, neliniște, convulsii, greață și vomă. Stadiul de excitație trece în faza de inhibiție cu dezvoltarea hipotoniei, insuficienței cardiovasculare, deprimarea respirației. Moartea survine în urma paraliziei centrului respirator. Ajutorul trebuie acordat în primul stadiu. Este necesar de a înlătura preparatul prin irigarea mucoaselor cu soluție izotonică de clorură de sodiu. Parenteral se vor administra analeptice (cofeină, cordiamină) în scopul prevenției deprimării centrilor vasomotor și respirator.

Benzocaina (Anestezina®) este puțin solubilă în apă. Din aceste considerente se utilizează epidermal sub formă de pudră, pastă, unguent (pe suprafața afectată a pielii); enteral – sub formă de pulbere, comprimate (dureri gastrice); rectal – sub formă de supozitorii rectale (hemoroizi și fisuri anale).

Procaina clorhidrat (Novocaina®) se utilizează, de regulă, pentru anestezia prin infiltrație și de conducere. Preparatul penetrează dificil prin mucoase, nu constrictă vasele sanguine. Efectul durează 30-60 de minute. Poate exercita acțiune anestezică locală și resorbtivă. Ultima se manifestă prin:

1. Influența asupra sistemului nervos central: anhilează sensibilitatea zonei motorii a cortexului cerebral, inhibă reflexele viscerale, stimulează activitatea centrului respirator.
2. Acțiunea asupra sistemului nervos vegetativ: acțiunea colinoblocantă este indusă de reducerea eliberării acetilcolinei sub influența procainei.
3. Influența asupra funcției tubului digestiv: diminează tonusul musculaturii netede și peristaltismul intestinal, inhibă secreția glandelor digestive.
4. Influența asupra sistemului cardiovascular: hipotensivă și antiaritmică.
5. Reducerea diurezei.
6. Inhibarea metabolismului glucidic și lipidic.

Indicații. Se utilizează pentru anestezie locală, abolirea crizei hipertonice, colicii renale (blocaj paranefral), în tratamentul ulcerului gastroduodenal, colitei ulceroase, hemoroizilor, fisurilor anale.

Efecte adverse. Cea mai severă reacție adversă a procainei este reacția alergică, care se poate manifesta divers – de la erupție cutanată până la șoc anafilactic. De aceea, se va studia minuțios anamneza alergologica și se vor face probele la sensibilitatea individuală. Procaina este incompatibilă cu preparatele sulfanilamide (scade acțiunea antimicrobiană a acestora).

Trimecaina clorhidrat se utilizează preponderent pentru anestezia prin infiltrație și de conducere. Este puțin mai toxică decât procaina, însă de 2-3 ori mai activă. Poate fi întrebuințată pentru anestezie rahidiană.

Lidocaina este un preparat pentru utilizare universală (pentru toate formele de anestezie). Exercită acțiune de 2,5 ori mai pronunțată și de 2 ori mai prolongată decât procaina. Toxicitatea este redusă. Nu influențează asupra tonusului vascular. Se utilizează pe larg în cardiologie în calitate de preparat antiaritmic.

Mepivacaina nu trebuie asociată cu epinefrina, manifestând un efect mai durabil (3 ore).

Ropivacaina este asemănătoare bupivacainei. Exercită un efect durabil, are acțiune vasoconstrictoare.

Cincocaina este anestezicul local cel mai puternic, cu o penetrare bună, acțiune durabilă (peste 3 ore). Din cauza toxicității se utilizează extern în leziuni cutanate pruriginoase. Produce dependență psihică puternică.

Articaina (Ultracaina®) este un preparat combinat creat pentru utilizarea în stomatologie pentru anestezia infiltrativă și tronculară. Articaina este un anestezic local cu debut rapid al acțiunii (1-3 min) și cu durata ei de până la 45 de min. Preparatul are toxicitate redusă. Concentrația mică a epinefrinei îi limitează acțiunea numai în

locul administrării, astfel neprovocând efecte sistemice (nu crește tensiunea arterială și frecvența contracțiilor cardiace).

Bupivacaina (Anekaina®) este un anestezic local cu potență mare și efect prelungit (4-8 ore) datorită liposolubilității marcate și capacității mari de legare de proteinele plasmatice. Efectul anestezic local se instalează lent (10-15 minute de la administrare). Se utilizează în anestezia locală prin infiltrație (chirurgie, stomatologie, obstetrică-ginecologie), epidurală, de conducere, blocada simpatică. Are toxicitate crescută la nivel cardiac, însoțită cu risc de colaps, aritmie, vasodilatare periferică. Utilizarea în obstetrică (prin anestezia peridurală) este justificată de toxicitatea redusă a bupivacainei asupra fătului.

3.2. Astringentele

Preparatele astringente sunt substanțele care protejează terminațiile nervoase senzitive de influența agenților iritanți, exercitând acțiune antiinflamatoare. Mecanismul de acțiune constă în capacitatea remediilor de a provoca "coagularea parțială" a proteinelor (indurarea coloizilor), a lichidului extracelular, mucusului, exsudatului, suprafeței celulare. În acest caz, pe suprafața plăgii se formează o peliculă, care protejează terminațiile nervoase de excitanții externi, creând circumstanțe pentru ameliorarea cicatrizării plăgilor. Unele astringente (îndeosebi preparatele neorganice) exercită acțiune antimicrobiană.

Clasificarea astringentelor

1. *Preparate organice*: tanina, decoct din coajă de stejar, infuzie din frunze de salvie.
2. *Preparate anorganice*: nitrat bazic de bismut, oxid de zinc, sulfat de zinc, sulfat de cupru, nitrat de argint.

Substanțele astringente se conțin în multe plante: frunzele de salvie, coajă de stejar, părți aeriene de sunătoare (pojarniță), fructe de afin și mălin, frunze de ceai, flori de arnică, sclipeți, răculeț, rizom de sorbestrea ș.a. Infuziile și decocturile acestor plante se utilizează pentru gargare (clătire), „băițe", comprese în bolile inflamatorii ale cavității bucale, angine (amigdalite), faringite, combustii, fisuri dermale. În afecțiunile tractului gastrointestinal se administrează intern.

Din plantele, care conțin substanțe astringente, se obțin preparate oficinale originale cu acțiune antiinflamatoare pronunțată, dezodorantă, antimicrobiană, de exemplu salvină (din flori de salvie), romazulan (din flori de mușețel). Aceste preparate se pot utiliza local (topic) în afecțiunile mucoasei bucale și parodontului prin irigare, badijonarea mucoasei, introducerea meșelor înmuiate cu preparat în pungile gingivodentare etc.

Tanina este acid tanic. Se dizolvă bine în apă, alcoolul etilic, glicerină. Posedă activitate astringentă pronunțată. Se utilizează ca remediu antiinflamator pentru gargare în stomatite și gingivite (1-2% soluție), pentru badijonarea gingiilor (sol. glicerinoasă 10%), ca remediu hemostatic în hemoragii capilare (sol. 5%). În asociere cu iodul și glicerina se utilizează pentru prelucrarea pungilor gingivale patologice în afecțiunile parodontului.

Cantităţi semnificative de tanină se conţin în frunzele de ceai, de aceea în intoxicaţii infuzia concentrată de ceai se poate utiliza pentru spălătură, de asemenea, ca remediu antiinflamator în procesele inflamatorii ale mucoaselor (bucale, nazale, conjunctivale etc.).

Nitratul bazic de bismut se foloseşte extern în inflamaţia tegumentelor şi mucoaselor sub formă de gargare, comprese, irigări, pudre şi intern în boli inflamatorii ale tubului digestiv. Actualmente preparatele coloidale de bismut se utilizează în tratamentul ulcerului gastroduodenal (De-nol etc.).

3.3. Mucilaginoasele

La substanţele mucilaginoase se referă mucilagiile (mucilagiul de amidon, mucilagiul din seminţe de in ş. a.). Mecanismul de acţiune constă în capacitatea lor de a acoperi suprafaţa plăgii şi porţiunile inflamate ale pielii şi mucoaselor, protejându-le de influenţa factorilor excitanţi externi, diminuând astfel generarea impulsurilor nervoase, intensitatea reacţiilor reflectorii, absorbţia substanţelor toxice. Concomitent preparatele mucilaginoase manifestă acţiune adsorbantă.

Indicaţii. Procese inflamatorii ale tubului digestiv, afecţiuni ulcero-necrotice ale mucoasei cavităţii bucale. Se utilizează în asociere cu preparatele, ce exercită acţiune iritantă.

3.4. Adsorbantele

Preparatele adsorbante sunt pulberi fine indiferente, insolubile, cu proprietăţi adsorbante pronunţate care leagă pe suprafaţa lor diferite substanţe, micşorând absorbţia acestora, protejând mecanic mucoasa şi terminaţiile nervilor senzitivi. Aceasta este important în diferite intoxicaţii, inclusiv cu toxine bacteriene, substanţe iritante etc.

În calitate de absorbant se utilizează cărbunele activat, caolinul. În maladiile pielii şi mucoaselor extern se aplică talcul, caolinul, oxidul de magneziu, oxidul de zinc etc.

În practica stomatologică adsorbantele se utilizează în tratamentul afecţiunilor mucoasei bucale şi parodontului, la prepararea pulberilor pentru dinţi, pastelor, garniturilor curative. Cărbunele activat posedă acţiune dezodorantă în stomatitele de putrefacţie.

Caolinul este utilizat la formarea pulberilor dentare, talcul, oxidul de zinc şi caolinul la creşterea consistenţei pastelor. Adsorbând pe suprafaţa lor eliminările glandulare, ele usucă ţesuturile şi manifestă acţiune antiinflamatoare. Oxidul de zinc este folosit ca bază şi remediu antiinflamator în pastele antiseptice protectoare utilizate în gingivoplastică.

Cărbunele activat (Carbolen[R]) posedă capacitatea de a adsorbi gaze, alcaloizi, endo- şi exotoxine. Pulberea manifestă proprietăţi adsorbante mai mari decât comprimatele, însă ultimele sunt mai comode pentru utilizare. Cărbunele activat poate fi folosit în tratamentul intoxicaţiei cu substanţe chimice, diaree, meteorism.

Smecta[R] are viscozitate plastică înaltă şi proprietăţi adsorbante exprimate, datorate structurii sale discoido-cristaline. Formează legături polivalente cu glicoproteinele gelului protector al mucoasei intestinale pe care o protejează de acţiunea

ionilor de hidrogen, acidului clorhidric, sărurilor acizilor biliari, microorganismelor şi toxinelor acestora şi altor iritanţi. Smecta se utilizează în tratamentul simptomatic al durerilor provocate de maladiile esofagului, stomacului, duodenului şi colicelor intestinale, diareea acută şi cronică.

Polifepanul (Entegnin®) este obţinut la prelucrarea ligninei – produsul hidrolizei componentelor carbonilici ai lemnului. Preparatul se livrează sub formă de pulbere amorfă de culoare brună închisă, practic insolubilă în apă. Polifepanul manifestă o capacitate de adsorbţie exprimată şi la administrarea orală poate adsorbi bacteriile din tractul gastrointestinal. Se utilizează în tratamentul bolilor gastrointestinale de origine infecţioasă şi neinfecţioasă, însoţite de diaree, meteorism, intoxicaţie generală.

Enterosgel – enterosorbant, hidrogelul acidului metilxantinic. Preparatul leagă şi elimină din organism substanţele toxice, produse ale metabolismului incomplet al radionuclizilor încorporaţi, agenţii patogeni şi microorganismele condiţionat patogene, nu suprimă microflora intestinală normală. Enterosgelul înlătură toxicoza, îmbunătăţeşte funcţia intestinului, ficatului, rinichilor, normalizează indicii de laborator ai sângelui, urinei, exercită acţiune astringentă asupra mucoasei stomacului şi intestinului, protejându-le de factorii agresivi, prevenind formarea proceselor eroziv-ulcerative. Se utilizează câte 1 lingură de 3 ori pe zi, cu apă. Este indicat pentru detoxicare în condiţii patologice (boli renale, afecţiuni toxico-infiltrare hepatice), colestază, gastrită, diaree, boli infecţioase şi intoxicaţii, inclusiv intoxicaţie cu alcool şi medicamente, reacţii alergice, boli de piele, intoxicaţii în combustii etc.

Medicas E – substanţă inactivă din punct de vedere chimic obţinută prin piroliza materiei de origine vegetală (sâmburi de caise, de prune, coji de nucă) şi activarea acesteia în vederea măririi capacităţii de adsorbţie. Este un medicament cu efecte locale. După administrarea orală îşi realizează rolul adsorbant în tractul gastrointestinal prin adsorbţia secreţiilor şi substanţelor toxice cum ar fi produşii de fermentaţie, putrefacţie, medicamente ş. a. Eficacitatea lui depinde de durata timpului de la momentul îngerării substanţelor toxice până la administrarea preparatului şi de măsurile terapeutice asociate.

Se recomandă în calitate de remediu adsorbant în intoxicaţii cu diferite medicamente (barbiturice, benzodiazepine, atropină etc.). Poate fi utilizat la bolnavii oncologici cu scopul de a micşora intoxicaţia endogenă, în tratamentul complex al afecţiunilor gastrointestinale, tuberculozei, astmului bronşic, aterosclerozei etc. Enterosorbţia cu *Medicas E* e raţională în bolile infecţioase, intestinale cu intoxicaţie evidentă (hepatite virale, dizenterie, salmoneloză etc.). În dermatologie enterosorbţia cu *Medicas E* poate fi utilizată în dermatite, psoriazis.

La administrarea *Medicas E*, la bolnavi pot apărea greaţă, uscăciune în gură şi constipaţii (se pot evita prin administrarea remediilor laxative).

3.5. Iritantele

În compartimentul dat vor fi oglindite doar preparatele iritante, cu exercită acţiune stimulatoare selectivă asupra terminaţiilor nervilor senzitivi ai pielii şi mucoaselor, astfel ameliorând trofica ţesuturilor şi manifestând efect "revulsiv".

Hârtia de muștar (sinapismul) prezintă hârtie acoperită cu un strat subțire de muștar, care conține sinigrină și enzima mirozina. La umectarea sinapismelor în apă caldă (de până la 40°C) sub influența mirozinei are loc scindarea enzimatică a sinigrinei cu formarea unui ulei volatil foarte iritant. Ultimul excită receptorii pielii în locul aplicării sinapismelor. Impulsurile nervoase blochează trecerea la nivel spinal a mesajelor nervoase de la organele inflamate și dureroase (efect revulsiv). Eliminarea histaminei, chininelor și altor substanțe biologic active duce la dilatarea vaselor pielii și, în mod reflex, a organelor interne inervate prin același segment spinal, creând senzație de căldură și efect trofic în organele afectate (mușchi, articulații, bronhii, plămâni). Sinapismele se folosesc în: miozite, mialgii, neuralgii, bronșite, pneumonii, cefalee, crize hipertensive (se aplică pe regiunea occipitală), angină pectorală.

Uleiul de terebentină se obține prin distilarea terebentinei brute, extrase din conifere. Alfa-pinenul din componența terebentinei manifestă acțiune iritantă asupra terminațiilor nervoase senzitive. Se aplică local în caz de nevralgii, mialgii, artralgii și inhalator în calitate de expectorant în tratamentul maladiilor inflamatoare ale căilor respiratorii superioare.

Mentolul este componentul principal al uleiului eteric de mintă. Acționează selectiv asupra receptorilor de frig, provocând senzația de frig, care trece în anestezie neînsemnată. Totodată, mentolul modifică reflector tonusul vascular. Se întrebuințează în maladiile inflamatorii ale căilor respiratorii superioare, angina pectorală, nevralgie, mialgie, miozită, artralgie, migrenă.

Soluția de amoniac posedă miros pronunțat, excită terminațiile nervoase ale căilor respiratorii superioare și stimulează reflector centrul respirator. Se utilizează în caz de lipotemie, stare de ebrietate (5-10 picături în jumătate de pahar de apă utilizată intern), prelucrarea mâinilor chirurgului, deoarece exercită acțiune dezinfectantă.

Tabelul 14

Preparatele medicamentoase care acționează asupra inervației aferente

Denumirea preparatului	*Prezentare*	*Mod de administrare*
	Anestezice locale	
Tetracaina (*Tetracainum*)	Pulbere	Picături oftalmice 0,25%-2%; în otorinolaringologie soluție de 0,5-1%
Benzocaina (*Benzocainum*)	Pulbere, comprimate 0,3 g; unguent de 5%	Peroral, câte 0,3 g; rectal – 0,05,1 g; pe mucoasă – soluție uleioasă de 5-20%; pe piele – unguent de 5-10%, pudră
Procaina (*Procainum*)	Pulbere; fiole. sol. de 0,25 și 0,5% a câte 1, 2, 5, 10, 20 ml; fiole, sol. de 1 și 2% a câte 2, 5, 10 ml; flacoane, sol. de 0,25 și 0,5% a câte 200, 400 ml; unguent de 5-10%; sup.rect. 0,1 g	Pentru anestezie prin infiltrație – sol. 0,25-0,5%; pentru anestezie de conducere – sol. 1-2%; pentru anestezie periduralā – sol. 2%; pentru anestezie – sol. 10-20%. Peroral, câte 30-40 ml soluție de 0,25-0,5%; intravenos lent câte 5-15 ml soluție de 0,25-0,5%

Trimecaina *(Trimecainum)*	Pulbere; fiole: sol. 0,25%-10 ml; sol. 0,5% -2, 5, 10ml; sol. 1%-2, 5, 10 ml; sol. 2% - 1, 2, 5, 10 ml; sol. 5%-1, 2 ml	Pentru anestezia prin infiltraţie – sol. 0,25-0,5%; pentru anestezia de conducere – sol. 1-2%; pentru anestezia periduralǎ – sol. 1-2%; pentru anestezia rahidianǎ – sol. 5%; pentru anestezia terminalǎ – sol. 2-5%.
Lidocaina *(Lidocainum)*	Fiole, sol. 1%-10, 20 ml; sol. 2%-2, 10 ml; sol. 10%-2 ml	Pentru anestezie prin infiltraţie – sol. 0,25-0,5%; pentru anestezia de conducere – sol. 0,5-2%; pentru anestezia rahidianǎ sol. 1-5%
Bupivacaina *(Bupivacainum)*	Flacoane, sol. 25%-20 ml; sol. 0,5% - 20 ml, fiole sol. 0,5% - 4 ml.	Pentru anestezie prin infiltraţie – sol. 0,25%; pentru anestezie epiduralǎ – sol. 0,25-0,5%; pentru anestezie de conducere– sol. 0,25-0,5%; pentru blocada simpaticǎ – sol. 0,25%.
Ultracaina *(Ultracainum)*	Fiole, 2 ml; cartuşe – 1,7 ml	În extracţia dinţilor – 1,7 ml; pentru anestezie prin infiltraţie – 0,5-1,7 ml
Astringente		
Tanina *(Tanninum)*	Pulbere	Pentru gargare a cavităţii bucale – sol. 1-2%; pentru irigarea stomacului – sol. 0,5-1%; pentru prelucrarea combustiilor- sol. 3-10%
Decoct din coajǎ de stejar *(Decoctum corticis Quercus)*	Decoct, 1:10; 1:5	Pentru utilizare topicǎ (în tratamentul combustiilor)
Infuzie din frunze de salvie *(Inf. fol. Salvia)*	Infuzie, 20,0- 200 ml.	Pentru clătirea cavităţii bucale şi gâtului în boli inflamatorii
Infuzie din iarbǎ de sunǎtoare *(Inf. Herbae Hyperici)*	Infuzie 1:10; 20,0- 200 ml	Pentru clătirea cavităţii bucale şi gâtului în boli inflamatorii
Infuzie din flori de muşeţel *(Inf. flor. Chamomillae)*	Infuzie 1:10; 20,0- 200 ml	Pentru clătirea cavităţii bucale şi gâtului în boli inflamatorii
Nitratul bazic de bismut *(Bismuthi subnitras)*	Pulbere, Unguent, 10%	Peroral, câte 0,25-0,5 g; extern – unguent, pastǎ, pudrǎ de 5-10%
Mucilaginoase		
Mucilagiul de amidon *(Mucilago Amyli)*	Mucilagiu	Peroral şi rectal câte 15-30 ml

Adsorbantele		
Cărbune activat *(Carbo activatus)*	Pulbere, compr.0,25 şi 0,5 g	Peroral, în caz de intoxicaţii, câte 20-30 g; în caz de meteorism – 1-2 g
Polifepan *(Polyphepanum)*	Granule, pastă	Peroral, câte o lingură de masă (dizolvată într-un pahar de apă) de 3-4 ori pe zi
Enterosgel *(Enterosgelum)*	Pulbere, pastă câte 135, 225, 270, 405, 450 g	Peroral, câte o lingură de masă (dizolvată în 30 ml de apă) de 3 ori pe zi
Iritante		
Ulei de terebentină purificat *(Oleum Terebinthinae rectificatum)*	Flacoane, 50 ml	Inhalator, extern – unguent de 20% şi liniment de 40%
Mentol *(Mentholum)*	Pulbere, ulei mentolat de 1% şi 2%, soluţie alcoolică de 1% şi 2%, creion mentolat	Extern: soluţie alcoolică de 0,5-2%; unguent de 1%, suspensie uleioasă de 10%. Sublingual, câte 2-3 picături de soluţie alcoolică (pe o bucăţică de zahăr)
Soluţie de amoniac *(Solutio Ammonii) Caustici*	Flacoane, sol. 10, 40, 10 ml; fiole, sol. 1 ml	Extern (pentru spălarea mâinilor), 25 ml la 5 l de apă; peroral, câte 5-10 picături la 100 ml de apă

Capitolul IV. PREPARATELE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA INERVAȚIEI EFERENTE

Elementul structural fundamental al sistemului nervos este neuronul. La om sistemul nervos este constituit din 14-15 miliarde de neuroni.

Neuronul sau celula nervoasă este alcătuită din:

- corpul celular sau pericarionul; formează substanța cenușie din nevrax;
- dendrite;
- axoni care se termină prin terminație nervoasă care poate fi:
  - terminație receptoare (exteroceptori și interoceptori);
  - terminație efectoare sub formă de butoni terminali.

În SNC corpii celulari se găsesc în substanța cenușie, iar în SNP în ganglionii periferici vegetativi și senzitivi. Axonii la periferie se prezintă ca nervi, iar în SNC formează substanța albă. Celulele gliale sunt elemente de susținere ale neuronilor și au activitate metabolică. Deosebim nervi senzitivi, efectori, motori și intercalari.

Actul reflex al activității nervoase constă în:

- recepționarea stimulilor;
- conducerea impulsurilor generate de stimuli;
- prelucrarea acestor semnale;
- punerea în mișcare a unei reacții de răspuns.

Actul reflex se face pe un arc reflex alcătuit din:

- partea eferentă;
- centru;
- partea aferentă.

Proprietățile fundamentale ale neuronilor

1. Funcțiile neuronilor:

- **excitabilitatea** reprezintă capacitatea neuronilor de a răspunde la acțiunea unor stimuli. Această proprietate se explică prin faptul că membrana celulară are un potențial de repaus de 70 mV între fața internă și cea externă. Sub acțiunea unor stimuli în neuroni se produc anumite modificări fizico-chimice care stau la baza generării impulsului nervos. Pentru a produce un impuls nervos stimulul trebuie să aibă o anumită intensitate, numită prag, care declanșează potențialul de acțiune. Prin influx de Na^+ polaritatea se inversează (90 mV) și este urmată de repolarizare prin eflux de K^+. Aceste procese sunt urmate de intrarea în funcțiune a unei pompe ionice Na^+ K^+-ATP-aza care pompează K^+ spre interior și Na^+ spre exterior. Potențialul de acțiune este un răspuns de tipul *tot sau nimic*;
- **conductibilitatea** este proprietatea de autopropagare a impulsurilor nervoase prin axoni până la terminațiile acestora unde ele sunt transmise fie

unui alt neuron, printr-o sinapsă interneuronală, fie unui organ efector, producând un răspuns caracteristic (contracţie musculară, secreţie glandulară).

2. Funcţiile sinapselor. Sinapsa (fig. 4) este locul de contact dintre doi neuroni sau dintre un neuron şi organul efector (muşchi sau glandă). În structura unei sinapse se disting:

a. membrana presinaptică (la nivelul butonilor terminali ai fibrei pre- şi postganglionare);
b. membrana postsinaptică (la nivelul neuronului postsinaptic);
c. fanta sinaptică (spaţiul capilar între membrana pre- şi postsinaptică);
d. mediatorii chimici (substanţe formate în neuroni prin biosinteză, existente în cantităţi mai mari în apropierea terminaţiilor axonale şi a membranei presinaptice) care fac posibilă transmiterea impulsului nervos de la fibra pre- la cea postganglionară şi de la fibra postganglionară la celulele efectoare. În sinapsele periferice există două tipuri de mediatori chimici: acetilcolina (mediator colinergic) şi noradrenalina (mediator adrenergic);
e. receptorii vegetativi (farmacoreceptori) sunt structuri complexe localizate în membrana postsinaptică şi în cea presinaptică pe care se fixează electiv mediatorii chimici. Corespunzător celor două tipuri de mediatori există două tipuri de receptori: colinergici şi adrenergici.

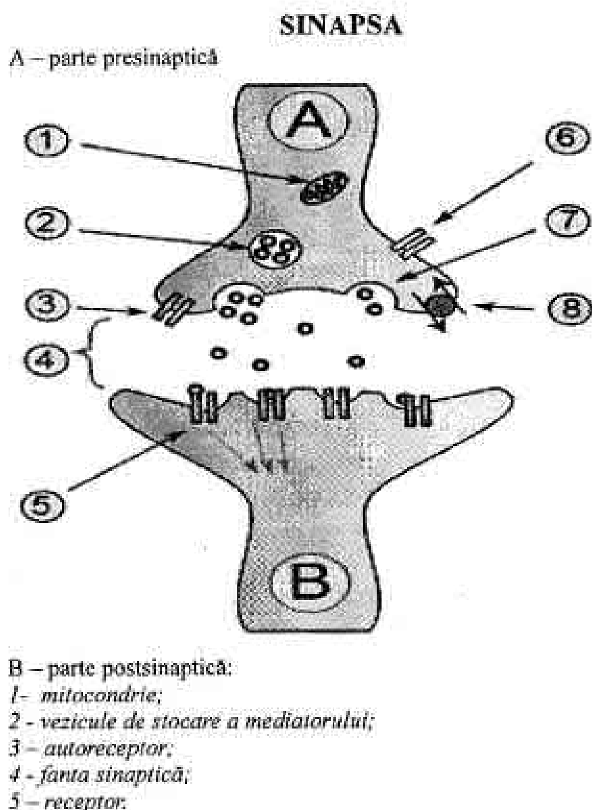


Fig. 4. *Structura sinapsei*

Substanțe neurotransmițătoare

Neurotransmițătorii pot fi:

- nonpeptidici, sintetizați în câteva etape enzimatice, apoi stocați în terminațiile nervoase:
  - acizi aminați:
    - GABA- inhibitor;
    - glicina-inhibitor;
    - acidul aspartic - stimulator;
    - acidul glutamic - stimulator.
  - amine:
    - catecolamine: adrenalina, noradrenalina și dopamina;
  - indolamine: serotonina;
  - imidazolamine: histamina;
  - compuși cuaternari de amoniu: acetilcolina.
- peptide: peptide opioide (enchefaline și endorfine) și substanța P (care în anumite sisteme neuronale funcționează ca neurotransmițător). Peptidele, spre deosebire de neurotransmițătorii nonpeptidici, sunt lanțuri de acizi aminați sintetizați "de novo" prin acțiunea ARN mesager la nivel ribozomal în corpii celulari și dendrite. Procesul de recaptare nu există pentru peptide, ele fiind inactivate prin enzime (peptidaze). Ele acționează în concentrații de 1000 de ori mai mici decât aminele.

Fazele procesului de neurotransmisie:

1. Sinteza substanțelor neurotransmițătoare pe cale enzimatică.
2. Stocarea la nivelul butonului terminal în vezicule presinaptice din zona terminațiilor efectoare.
3. Eliberarea mediatorilor sub influența impulsurilor nervoase.
4. Acționarea mediatorilor pe receptori cu formarea complexului mediator-receptor.
5. Inactivarea rapidă a substanței eliberate.
6. Procesul de reglare a eliberării prin receptorii presinaptici.

Transmiterea impulsului nervos de la terminațiile nervoase motorii la fibrele musculare se face printr-o formațiune similară cu sinapsa, numită *placă motorie* (joncțiune neuroefectoare).

Sistemul nervos periferic

- Sistemul nervos periferic, numit și *sistemul nervos al vieții de relație*, este reprezentat de cea mai mare parte a structurilor SNC legat prin cele 31 de rădăcini ale nervilor rahidieni, precum și de corespondenții acestora, și prin cei 12 nervi cranieni de exteroreceptori și proprii receptori prin căi aferente, și de mușchii scheletici prin căi eferente.
- Prin receptorii periferici specializați SNP recepționează din mediul ambiant o multitudine de informații care, codificate sub formă de impulsuri nervoase, sunt transmise, pe căile aferente ale nervilor periferici, centrilor somatomotorii care asigură mișcările coordonate reflexe și intenționale.
- Sistemul nervos visceral sau al vieții vegetative realizează legătura dintre

organe reglând activitatea viscerelor, deci reglează activitatea inconştientă.

Componenţii sistemului nervos periferic: fibre aferente, fibre eferente şi centrii de integrare.

1. Fibrele aferente senzitive au pericarionii în ganglionii spinali, respectiv în ganglionii senzitivi ai nervilor cranieni. Aceştia intră în măduva spinării prin rădăcinile posterioare şi se termină în cornul posterior al măduvii spinării. Ele aduc impulsuri de la exteroreceptori, interoreceptori şi organele senzitive.

2. Fibrele eferente conduc impulsuri de la centru la periferie. Ele se împart în:

- **Fibre somatomotorii** provin de la motoneuronii aflaţi în cornul anterior al măduvei sau în neuronii motori ai nervilor cranieni. Ele ajung fără întrerupere la organul efector, transmit impulsuri la nivelul muşchiului striat şi părăsesc măduva prin rădăcinile anterioare.
- **Fibrele vegetative** inervează viscerele (inima, glandele).

■ SNV funcţionează pe baza activităţii reflexe. Calea eferentă vegetativă este formată din doi neuroni, cea somatică – dintr-un singur neuron. Conexiunea neuronilor se face la nivelul ganglionilor vegetativi situaţi în afara SNC. Prezenţa releului ganglionar permite delimitarea a două fibre nervoase:

➢ Preganglionare (cu origine în nevrax, în cornul lateral al măduvei spinării);

➢ Postganglionare (distribuirea fibrelor postganglionare vegetative se face la trei tipuri de ţesuturi):
  - muşchii netezi din organele interne, vase sanguine şi interiorul globului ocular;
  - muşchiul cardiac;
  - glandele exocrine.

3. Centrii de integrare vegetativi sunt situaţi în măduva spinării şi encefal. Nu există un centru de integrare pur somatic sau vegetativ, formaţiunile celor două componente intercalându-se în regiunile cerebelului, talamusului, hipotalamusului, de aceea o reacţie somatică este însoţită de modificări vegetative şi invers. Locul principal de integrare al SNV este hipotalamusul unde sunt localizate formaţiuni care reglează temperatura corpului, tensiunea arterială, metabolismele glucidic, lipidic, hidric etc.

Sistemul nervos vegetativ este implicat în menţinerea homeostazei prin reglarea activităţii cardiace, musculaturii netede vasculare, bronhice, viscerale, metabolice, activităţii secretorii glandulare şi a unor mecanisme care intervin în termoreglare.

Unele organe, precum cordul, intestinul, ureterul etc., se caracterizează prin existenţa unui automatism funcţional influenţat de sistemul nervos vegetativ.

Suportul morfologic al activităţii sistemului nervos vegetativ este asigurat prin componentele de bază ale arcului reflex: calea aferentă, centrul integrativ şi calea eferentă. Din punct de vedere morfologic şi funcţional, structurile căilor eferente se grupează în două componente distincte: sistemul vegetativ parasimpatic (SVP) şi sistemul vegetativ simpatic (SVS).

Sistemul vegetativ parasimpatic

Neuronii preganglionari ai SVP sunt situați la nivelul polilor extremi ai axului cerebrospinal: nucleii nervilor cranieni III, VII, X, XI și segmentele S_2-S_4 ale măduvei sacrale. Eferențele polului cranial vizează cele mai multe structuri ale capului, gâtului, toracelui și abdomenului, iar cele sacrale - partea stângă a colonului transvers, colonului ascendent și viscerele pelvisului. Ganglionii parasimpatici sunt situați în proximitatea sau în structura organului inervat.

Sistemul vegetativ simpatic

Neuronii paraganglionari simpatici ai SVS se localizează în coarnele laterale ale măduvei spinării, de la primul segment toracal la al doilea sau al treilea segment lombar.

Preparatele medicamentoase cu influență asupra sistemului colinergic

Noțiunea de „sistem colinergic" include totalitatea sinapselor la nivelul cărora transmisia se realizează prin intermediul acetilcolinei, precum și structurile a căror funcționalitate este dependentă de implicarea ei.

Medicația de tip colinergic este caracteristică următoarelor tipuri de sinapse:

- sinapsele din fibrele preganglionare și neuronii din ganglionii parasimpatici și simpatici;
- sinapsele dintre fibrele preganglionare și celulele cromafine din medulosuprarenală;
- sinapsele dintre fibrele postganglionare parasimpatice și diversele structuri efectorii (miocard, musculatura netedă, glande exocrine);
- sinapsele colinergice din sistemul nervos central (celulele piramidale din scoarță, nucleii talamusului, trunchiului cerebral, celulele Renshaw);
- sinapsele dintre axonii motoneuronilor și musculatura striată (placa motorie).

Acetilcolina realizează mediația la nivelul unor structuri care primesc inervație simpatică: vasele sanguine de calibru mic, miocardul, splina, musculatura netedă din unele structuri ale sistemului genitourinar. De asemenea, acetilcolina acționează la nivelul unor țesuturi ce nu primesc inervație: placenta, celulele ciliate traheale și esofagiene etc.

Sinteza acetilcolinei are loc în butonul terminal al axonului în urma reacției dintre colină și acetil-coenzima A (acetil-CoA). Reacția este catalizată de colinacetiltransferază, enzima fiind sintetizată în ribozomii din corpul neuronilor colinergici, de unde ajunge în terminația nervoasă. Colina este captată din lichidul extracelular prin transport activ. Cea mai mare parte a ei este sintetizată hepatic, iar o parte provine din alimentație.

Odată sintetizată în axoplasma butonului terminal, acetilcolina este înmagazinată în veziculele sinaptice. Fiecare veziculă conține între 1000 și 50000 molecule de acetilcolină. Impulsurile nervoase provoacă eliberarea acetilcolinei în fisura sinaptică, după ce ea interacționează cu colinoreceptorii situați pe membrana postsinaptică.

Localizarea colinoreceptorilor (tab. 15) determină sensibilitatea lor față de substanțele farmacologice. Pornind de la această proprietate, distingem receptori muscarino- și nicotinosensibili (M-colinoreceptorii și N-colinoreceptorii). Receptorii muscarinici (M-colinoreceptorii) se găsesc pe membrana postsinaptică a celulelor organelor efectorii la terminațiile fibrelor colinergice (parasimpatice), postganglionare, precum și în sistemul nervos central (scoarța cerebrală, formațiunea reticulară). Efectele excitării M-colinoreceptorilor sunt prezentate în tab. 16.

Receptorii nicotinici (N-colinoreceptorii) sunt situați în membrana postsinaptică a celulelor ganglionare la terminațiile fibrelor preganglionare (ganglionii simpatici și parasimpatici), în medulosuprarenală, în zona sinocarotidiană, lamelele terminale ale mușchilor scheletici și în sistemul nervos central (neurohipofiză, celule Renshaw ș.a.). Efectele excitării N-colinoreceptorilor sunt prezentate în tab. 17.

Sensibilitatea N-colinoreceptorilor față de diverse substanțe este neunivocă. Spre exemplu, N-colinoreceptorii ganglionilor vegetativi diferă de N-colinoreceptorii musculaturii striate (motorii, somatice). Din aceste considerente, se disting două grupe de preparate: ganglioblocante, ce deregleaza conductibilitatea impulsurilor în ganglionii vegetativi și, preparate curarizante (relaxante musculotrope), care deregleaza transmisia neuromusculară.

În urma interacțiunii cu colinoreceptorii, acetilcolina modifică conformația lor, ceea ce contribuie la creșterea permeabilității membranei postsinaptice, pătrunderea ionilor de sodiu în celulă, iar a ionilor de potasiu în spațiul extracelular. Are loc depolarizarea membranei celulare, generarea potențialului de acțiune și transmisia impulsului de la terminația nervoasă spre organul inervat. Acetilcolina acționează timp foarte scurt, deoarece ea este hidrolizată de enzima acetilcolinesteraza în colină și acid acetic. Colina este captată în mare parte (până la 50%) de terminațiile presinaptice, unde se reutilizează pentru sinteza acetilcolinei. Acidul format pătrunde în sânge.

Se disting următoarele grupe de preparate care acționează la nivelul sistemului colinergic.

1. Colinomimetice (similar acetilcolinei excită colinoreceptorii).

2. Anticolinesterazice – inactivează enzima colinesteraza, care distruge acetilcolina.

3. Colinoblocante (acțiunea este inversă acetilcolinei, blochează colinoreceptorii și conduc la insensibilizarea lor față de acetilcolină).

Tabelul 15

Localizarea colinoreceptorilor

M-colinoreceptori	*N- colinoreceptori*
- receptorii M_1: SNC, unii ganglioni simpatici (de exemplu: ganglioni intramurali din stomac) - receptorii M_2: membrana postsinaptică (M_2a) a celulelor efectorii la terminațiile fibrelor colinergice postganglionare (miocard, nervi, musculatura netedă) - Receptorii M_3 (sau receptorii M_2 glandulari) (M_2b): musculatura netedă, glande, endoteliul vascular - Receptorii M_4 : SNC - Receptorii M_5 : SNC.	- receptorii N_m (de tip muscular): la nivelul plăcii terminale motorii (musculatura scheletică) - receptorii N_n (de tip neuronal): la nivelul corpului celulelor postganglionare și pe dendrite (neuronii simpatici și parasimpatici, celulele medulosuprarenale) - receptorii N_c: la nivel cerebral

Tabelul 16

Efectele la excitarea M – colinoreceptorilor

Localizarea M-colinoreceptorilor	*Efectele excitării*
Ochiul	Micşorarea pupilei (mioză) Micşorarea tensiunii intraoculare Spasmul acomodaţiei
Bronhii	Bronhospasm; bronhoree
Cordul	Bradicardie, scăderea conductibilităţii atrio-ventriculare până la bloc
Vasele sanguine	O dilataţie slabă a vaselor inimii, creierului, muşchilor striaţi
Tubul digestiv	Contractarea musculaturii netede şi creşterea motilităţii, relaxarea sfincterelor, hipersecreţia glandelor digestive
Vezica biliară	Contractarea ei şi relaxarea sfincterului
Vezica urinară	Contractarea detruzorului; relaxarea sfincterului
Glandele lacrimale, salivare, sudoripare	Hipersecreţia

Tabelul 17

Efectele la excitarea N – colinoreceptorilor

Localizarea N – colinoreceptorilor	*Prima fază (în doze mici)*	*Faza a doua (în doze mari)*
1. Sistemul nervos central:	excitarea	inhibiţia
– centrul respirator şi vasomotor	excitarea	inhibiţia
– scoarţa cerebrală	ameliorarea stării subiective	relaxare
– hipofiza (eliberarea hormonului antidiuretic)	creşte	se micşorează
– centrul vomei	excitarea	–
2. Medulosuprarenale	creşte eliberarea adrenalinei	scade eliberarea adrenalinei
3. Zona sinocarotidiană	excitarea reflectorie a centrilor respirator şi vasomotor	inhibiţia centrilor respirator şi vasomotor
4. Plăcile terminale ale muşchilor striaţi	uşurarea transmisiei neuromusculare	inhibiţia transmisiei neuromusculare
5. Ganglionii vegetativi	depolarizarea membranei şi uşurarea transmisiei	inhibiţia transmisiei
6. Acţiunea asupra organelor şi sistemelor (depinde de acţiunea centrală şi periferică)		
a) Sistemul cardiovascular:		

– frecvenţa contracţiilor cardiace	se micşorează (excitarea vagusului)	creşte (se măreşte eli-berarea adrenalinei şi excitarea ganglionilor simpatici)
– tensiunea arterială	se măreşte (datorită excitaţiei ganglionilor simpatici, centrului vasomotor, secreţiei adrenalinei şi acţiunii vasoconstrictoare musculotrope directe)	se micşorează (în doze foarte mari)
b) Secreţia glandelor	creşte	scade
c) Motilitatea intestinală	creşte	scade
d) Pupilele	mioză	midriază

4.1. Colinomimeticele

După mecanismul de acţiune acest grup de preparate se divide în:

1. *M-colinomimetice* (excită M-colinoreceptorii): pilocarpina clorhidrat, aceclidina, betanecol, cisoprid (tab.19).
2. *N-colinomimetice* (excită N-colinoreceptorii): lobesil, citizina (cititon, tabex), anabazina clorhidrat (gamibazină), sparteina (tab.19).
3. *M- şi N-colinomimetice* (excită atât M-, cât şi N-colinoreceptorii): acetilcolina, carbacolina.

M - colinomimeticele

La administrarea preparatelor în organism predomină efectele induse de stimularea nervilor parasimpatici. Ca rezultat al acţiunii topice la nivelul ochilor, colinomimeticele reduc tensiunea intraoculară, provoacă mioză, spasmul acomodaţiei. Astfel, ca consecinţă a contracţiei muşchiului sfincter al pupilei se micşorează pupila (mioză). Scurgerea umorii apoase din camera anterioară este determinată de deschiderea reţelei trabeculare *Fontano* situate la baza irisului şi canalului *Schlemm*. Tensiunea intraoculară scade marcat şi îndelungat. Contracţia muşchiului ciliar contribuie la accentuarea convexităţii cristalinului şi focalizarea sa pentru vederea la distanţă mică (spasmul acomodaţiei).

Acţiunea resorbtivă include bronhospasm, bradicardie, creşterea tonusului musculaturii netede a tractului gastrointestinal, uterului, vezicii urinare, biliare şi relaxarea sfincterelor intestinului.

Indicaţii. Glaucom, atonia tractului digestiv, uterului, vezicii urinare, endarterită.

Contraindicaţii. M-colinomimeticele nu se indică în caz de astm bronşic, dereglări ale conductibilităţii miocardului, afecţiuni organice grave ale cordului, sarcină, epilepsie, hiperchinezii.

Pilocarpina – alcaloid cu structură de tip amină terţiară, extrasă din specii ale genului *Pilocarpus*. Se utilizează vast doar în practica oftalmologică sub formă de picături oftalmice în scopul diminuării tensiunii intraoculare în glaucom.

Aceclidina – substanță colinomimetică; stimulează preponderent M-colinoreceptorii organismului. Îndeosebi este exprimată capacitatea preparatului de a amplifica și intensifica contracțiile intestinului, vezicii urinare, uterului. În practica chirurgicală și obstetrico-ginecologică se utilizează în scopul prevenției și înlăturării atoniei postoperatorii a musculaturii tractului digestiv și vezicii urinare, în practica obstetrico-ginecologică – în caz de diminuare a tonusului și subinvoluției uterului, pentru hemostază în perioada postoperatorie.

Acțiunea comparativă a pilocarpinei și aceclidinei este prezentată în tab. 18.

Betanecolul se utilizează în ulcere ale gambei; predomină efectele muscarinice, digestive și urinare. Nu are efecte nicotinice.

Cisapridul – parasimpatomimetic și gastroprochinetic care stimulează receptorii serotoninergici 5-HT4. Aceasta induce creșterea eliminării acetilcolinei în sistemul nervos. Cisapridul mărește tonusul muscular al sfincterului esofagian la bolnavii cu reflux gastroesofagian. De asemenea, mărește secreția gastrică în cazul gastroparezei diabetice. Se indică în tratamentul constipației, dar utilizarea lui este limitată din cauza aritmiilor severe pe care le provoacă.

Tabelul 18

Acțiunea comparativă a parasimpatomimeticelor

Modul de administrare	***Acțiunea preparatelor***	***Gradul acțiunii***	
		pilocarpina	***aceclidina***
Instilații în sacul conjuctival	Micșorarea presiunii intraoculare	++	++
Subcutanat (practic nu se utilizează)	Majorarea motilității tubului digestiv, căilor biliare și urinare	+++	++
	Majorarea tonusului uterului	+++ (practic nu se utilizează)	++
	Stimularea activității secretorii a glandelor exocrine (salivația, sudorația)	++++	++
Instilații în sacul conjuctival	Excitarea conjuctivei	- (+)	+ (-)

N-colinomimeticele

Nicotina este un alcaloid ce acționează bifazic:

- în prima fază, prin fixarea pe receptorii nicotinici, se produce depolarizarea membranei cu favorizarea transmiterii influxului nervos, ceea ce se traduce la nivelul organelor efectoare prin efecte asemănătoare stimulării fibrelor respective;
- în faza a doua, la doze mari datorită menținerii legăturii substanță-receptor, este prelungită depolarizarea, fapt ce corespunde paraliziei acesteia, deci imposibilității transmiterii unor noi impulsuri de la celula pre- la cea postganglionară. La periferie acest efect se traduce prin inhibiția organelor efectoare.

- mobilizează adrenalina din celulele cromafine ale părții medulare a suprarenalelor;
- excită, apoi paralizează placa motorie din mușchii striați;
- stimulează chemoreceptorii sinusului carotidian, declanșând efecte reflexe;
- stimulează, apoi deprimă diferite formațiuni neuronale în SNC.

La doze mici apar bradicardie, hipotensiune, bronhoconstricție, creșterea secrețiilor, efecte antagonizate de atropină; la doze mijlocii apare tahicardie, hipertensiune; contracție, apoi paralizie intestinală, midriază, stimularea chemoreceptorilor și a centrilor bulbari cu polipnee, tremurături; în doze mari – hipotensiune și paralizia musculaturii tubului digestiv; asupra mușchilor striați – inițial stimulare, apoi paralizie. În doze mici stimulează SNC și centrii bulbari, centrul respirator este stimulat și indirect prin sinusul carotidian. La doze mari apar tremurături, rigiditate, convulsii.

Lobelina și *citizina*, după mecanismul de acțiune, se referă la această grupă, iar după farmacodinamie – la analepticele respiratorii reflectoare.

Citizina – stimulează direct și pe cale reflexă centrul respirator.

Preparatul *Tabex* conține alcaloidul citizina care, după mecanismul de acțiune, este similar cu nicotina, având însă un indice terapeutic mai larg. În cazul fumatului, pe fundalul utilizării preparatului efectul nicotinei se sumează cu efectul citizinei, ceea ce duce la apariția simptomelor supradozării nicotinei. Aceasta impune persoana să se dezică treptat de fumat, fără a suporta simptomele abstinenței, întrucât acțiunea nicotinei se suprapune cu acțiunea citizinei.

Sparteina – stimulează direct și pe cale reflexă centrii respiratori. Manifestă acțiune antiaritmică. În doze mari inhibă centrul respirator.

Anabazina clorhidrat este un alcaloid care se conține în planta *Anabasis aphylla* L., familia *Chenopodiaceae*. După proprietățile farmacologice este asemenător nicotinei, citizinei și lobelinei. În doze mici anabazina clorhidrat se utilizează în abandonul facilitat al fumatului. Este livrată sub formă de comprimate, pelicule și gume de mestecat denumite «Gamibazină».

Importanța medicală a N-colinomimeticelor este destul de limitată. Se utilizează doar capacitatea lor de a excita N-colinoreceptorii, în primul rând ai sinusurilor carotidiene, în acest mod stimulând reflector activitatea centrului respirator. Efectul stimulator este foarte pronunțat, însă de scurtă durată (2-5 minute la administrare intravenoasă).

Stimulatoarele M- și N-colinoreceptorilor

Acetilcolina este produsă permanent în organism. Prezintă un ester instabil al colinei și acidului acetic. În calitate de preparat medicamentos practic nu se folosește. Uneori acetilcolina se utilizează în scop de vasodilatație în spasmele vaselor periferice (se injectează în artera femurală în endarteriita obliterantă).

Carbacolina, după structura chimică și proprietățile farmacologice, este similară acetilcolinei. Totodată, manifestă potență mai mare și acțiune mai îndelungată, deoarece nu este hidrolizată de colinesterază. Stabilitatea preparatului permite administrarea lui nu numai pe cale parenterală, dar și perorală.

4.2. Anticolinesterazicele

Mecanismul de acţiune. Reieşind din denumirea acestui grup, mecanismul de acţiune al preparatelor în cauză constă în blocarea colinesterazei – enzimă, ce distruge acetilcolina (tab. 19). Ca rezultat al acestui proces, mediatorul acetilcolina se acumulează în sinapsele colinergice. Unele substanţe provoacă inhibiţia tranzitorie, reversibilă a activităţii enzimei. Efectul lor este relativ şi de scurtă durată, iar după sistarea interacţiunii lor cu enzima activitatea se restabileşte. Alte substanţe formează cu enzima un complex stabil şi doar la utilizarea reactivatorilor specifici activitatea enzimei se readuce la „normă". Procesul obişnuit de hidroliză a acetilcolinei va reîncepe numai la sinteza unei colinesteraze noi. Din aceste considerente, anticolinesterazicele se divizează în:

- *anticolinesterazice reversibile*: fizostigmina (Ezerina[R]), galantamina (Razadina[R]), neostigmina metilsulfat (Prozerina[R]), piridostigmina bromură, aminostigmina, edrofoniu, ambenoniu clorură (Oxazilul[R]), demecariu.
- *anticolinesterazice ireversibile*:

a) medicamente:
- paraoxon
- armină

b) substanţe organofosforice:
- insecticide
- pesticide

c) substanţe organofosforice folosite cu scop militar:
- zorin
- zoman

Efectele preparatelor anticolinesterazice sunt similare cu cele provocate de acetilcolină şi substanţele colinomimetice. Pentru majoritatea preparatelor anticolinesterazice este caracteristică predominarea proprietăţilor M-colinomimetice (bradicardie, creşterea tonusului musculaturii bronhice, mioză, amplificarea secreţiei glandelor bronşice, salivare, gastrice, sporirea tonusului şi peristaltismului intestinal etc.). Pentru un număr limitat de preparate este caracteristică prevalarea efectelor N-colinomimetice (excitarea SNC, mărirea activităţii musculare până la convulsii, hipertensiune arterială bruscă).

Indicaţii:

1. Sechelele poliomielitei, consecinţele tulburării circulaţiei cerebrale, paraliziilor cerebrale la copii, nevritelor.
2. Miastenia. În această maladie gravă, caracterizată prin slăbiciune musculară progresivă indusă de dereglarea transmisiei impulsurilor în sinapsele neuromusculare, substanţele anticolinesterazice exercită efect simptomatic, restabilind activitatea musculară.
3. Glaucomul cu unghi închis. Efectul simptomatic salutifer este asigurat de utilizarea topică a substanţelor anticolinesterazice în sau fără asociere cu M-colinomimeticele.
4. Sechelele miasteniei după administrarea curarizantelor în chirurgie. Preparatul de elecţie se consideră neostigmina.

5. Ileusul paralitic şi atonia căilor urinare. În aceste cazuri preparatul de elecție, de asemenea, este neostigmina.

Efecte adverse. Bradicardie, scăderea tensiunii arteriale.

Contraindicații. Angor pectoral, astm bronşic, dereglarea conductibilității cardiace, epilepsie, boala Parkinson.

Anticolinesterazicele reversibile

Fizostigmina. Prototipul substanțelor anticolinesterazice reversibile, fizostigmina este un alcaloid extras din semințele de *Physostigma venenosum*. În glaucom, fizostigmina salicilat manifestă potență mai mare decât pilocarpina. Fizostigmina rareori se administrează parenteral, ca urmare a toxicității pronunțate.

Galantamina este un anticolinesterazic de origine naturală, extras din *Galanthus woronwil*. Facilitează transmisia excitației şi conductibilitatea neuromusculară. Administrată în sacul conjunctival, galantamina produce hiperemie şi edem conjunctival tranzitorii. Galantamina bromhidrat poate fi utilizată în tratamentul miasteniei, distrofiei musculare progresive, dereglărilor senzitive şi motorii cauzate de nevrite, polinevrite, radiculite; în cazul sechelelor induse de dereglările circulației cerebrale, în perioada de reconvalescență a poliomielitei acute, în tratamentul paraliziei cerebrale infantile, ileusului paralitic şi atoniei căilor urinare.

Neostigmina metilsulfat (Prozerina®) prezintă un anticolinesterazic sintetic. Manifestă activitate anticolinesterazică pronunțată. După efectele periferice este similară fizostigminei şi galantaminei. Prozerina se foloseşte în calitate de antagonist al curarizantelor antidepolarizante, uneori în insuficiența contracțiilor uterine.

Piridostigmina bromură (Calimina®) ameliorează transmisia neuromusculară, amplifică motilitatea tubului digestiv, sporeşte tonusul vezicii urinare, a bronhiilor. Provoacă bradicardie.

Edrofoniul (Tensilon) acționează asupra muşchilor striați prin mecanism direct şi indirect, anticolinesterazic. Are o latență şi o durată de acțiune mai mică decât neostigmina. Stimulează placa neuromusculară neinfluențând receptorii muscarinici. Antagonizează efectul curarizantelor antidepolarizante prin efect direct asupra plăcii motorii şi prin facilitarea transmisiei neuromusculare. Se utilizează în stabilirea diagnosticului de miastenie.

Ambenoniul se utilizează ca antimiastenic având avantajul unei acțiuni de durată mai lungă (4 – 8 ore).

Demecariul este utilizat ca antiglaucomatos cu durata de acțiune de 6 – 8 ore.

Anticolinesterazicele ireversibile

Reprezentanții acestei clase sunt compuşii organofosforici (COP). Fiind foarte toxice se utilizează doar în tratamentul topic al glaucomului.

Simptomatologia intoxicației cu compuşi organofosforici: mioză (diminuarea pupilei), transpirație, sialoree, hipersecreția glandelor bronhice, bronhospasm, bradicardie, ulterior tahicardie, creşterea tensiunii arteriale, agitație psihomotorie, anorexie, greață, vomă, crampe abdominale, diaree; în cazurile grave pot surveni: fasciculații musculare şi contracturi involuntare, convulsii; excitabilitatea alternată

de inhibiție, scăderea tensiunii arteriale, dezvoltarea stării comatoase, cauza primară a morții este insuficiența respiratorie prin edem pulmonar acut și paralizia mușchilor intercostali și diafragmali, la care se asociază insuficiența cardiocirculatorie.

Măsurile generale în caz de intoxicație acută cu anticolinesterazice ireversibile:

- decontaminarea (eliminarea intoxicatului din mediu și aplicarea măștii de gaze; dacă atmosfera rămâne contaminată – îndepărtarea și distrugerea hainelor, spălarea abundentă a pielii și mucoaselor cu soluție 3-5% de hidrocarbonat de sodiu, lavaj gastric, remedii adsorbante și clisme sifon);
- diureză forțată;
- administrarea intravenoasă a M-colinoblocantelor (atropină sulfat), reactivatorilor colinesterazei;
- în cazurile grave – hemosorbția, hemodializa și dializa peritoneală.

Reactivatorii de colinesteraze

Reactivatorii de colinesteraze (tab. 19) pot fi utilizați pentru profilaxia și tratamentul intoxicațiilor acute cu compuși organofosforici (insecticide, substanțe organofosforice etc.).

Ca rezultat al reactivării rapide a colinesterazei se restabilește capacitatea ei, cel puțin chiar dacă ar fi parțială, de a hidroliza acetilcolina. În intoxicația cu compuși organofosforici este mai rațională folosirea combinată cu colinoblocantele care, pe lângă aceasta, acționează mult mai rapid. De regulă, reactivatorii colinesterazei sunt mai eficienți în utilizări profilactice. Pe fundalul intoxicației deja survenite ei manifestă efect mai moderat. La reactivatorii de colinesteraze se referă *trimedoxima bromură* (*Dipiroxima*[R]) și *alloxima*. Ultima penetrează bariera hematoencefalică, ceea ce reduce efectele toxice ale compușilor organofosforici asupra SNC.

4.3. Colinoblocantele

Preparatele acetilcolinolitice (colinoblocante) reduc influența inervației colinergice asupra organelor și sistemelor organismului (glandele exocrine, sistemul cardiovascular, sistemul nervos etc.).

Mecanismul de acțiune: colinoblocantele se fixează pe receptorii M- muscarinici din sinapsele neuroefectoare parasimpatice, pe care îi blochează împiedicând formarea complexului receptor-acetilcolină. Prin acest mecanism se previn efectele parasimpatomimetice ale acetilcolinei endo- sau exogenă și a tuturor substanțelor de tip acetilcolină. Nu împiedică eliberarea acetilcolinei în terminațiile parasimpatice. Receptorii N-nicotinici nu sunt blocați de parasimpatolitice la doze terapeutice, dar pot fi influențați în anumite condiții.

Clasificarea preparatelor colinoblocante

În această clasă sunt cuprinse substanțele medicamentoase care antagonizează efectele acetilcolinei și colinomimeticelor. Preparatele colinoblocante se clasifică după tipul de receptori la nivelul cărora interacționează:

M-colinoblocantele (muscarinoliticele):

A. Naturale

- atropină
- scopolamină
- platifilină

B. Sintetice

- homatropină
- platifilină
- ipratropiu bromură
- metociniu iodură
- pirenzepină
- tropicamidă etc.

N-colinoblocantele (nicotinoliticele):

- **N-colinoblocantele cu acțiunea selectivă la nivelul ganglionilor vegetativi (ganglioblocante):** hexametoniu benzosulfon (Benzohexoniu[R]), azametoniu bromură (Pentamină[R]), pempidină (Pirilenă[R]), trepirium iodură (Higroniu[R]), trimetafan, cvateron.
- **N-colinoblocante cu acțiune selectivă la nivelul terminațiilor nervilor motorii (curarizante):** tubocurarină clorhidrat, anatruxoniu, pancuroniu, pipecuroniu, suxametoniu iodură (Ditilină[R], Listenon[R]), dioxoniu, melictină, atracuriu, alcuroniu, vecuroniu.

M-N – colinolitice cu acțiune periferică

- adifenină clorhidrat
- fubrogoniu iodură

M-N –colinolitice cu acțiune centrală

- trihexifenidil
- ridinol
- dietazină
- benactizină
- prociclidină

M-N – colinolitice cu acțiune mixtă

- aprofen

M-colinoblocantele

La preparatele, ce exercită activitate M-colinoblocantă, se referă (tab. 19):

a) alcaloizii grupei atropinei și plantele ce le conțin;

b) preparatele sintetice.

a) Alcaloizii grupei atropinei și plantele ce le conțin.

Mecanismul de acțiune. Reprezentanții acestei clase blochează interacțiunea acetilcolinei cu receptorii muscarinici și anulează apariția efectelor specifice la nivelul tuturor structurilor colinergice care prezintă acest tip de receptori.

Reprezentantul principal al M-colinoblocantelor este *atropina*. Preparatul se absoarbe rapid la nivelul tubului digestiv și mucoaselor. Peste 24 de ore se elimină cu urina circa 50% din preparatul administrat, parțial se secretă în laptele matern și salivă. Penetrează bariera hematoencefalică.

Acţiunea atropinei şi preparatelor similare sunt contraopuse efectelor colinomimeticelor. La utilizarea topică la nivelul ochilor, atropina poate produce midriază în decurs de 5-7 zile, ca rezultat al blocării receptorilor muscarinici de la nivelul fibrelor circulare ale irisului. Drenarea umorii apoase din camera anterioară a ochiului în acest caz devine dificilă şi tensiunea intraoculară poate creşte (preponderent în glaucom!). De asemenea, atropina relaxează muşchiul ciliar, cristalinul fiind fixat pentru vederea la distanţă, obiectele apropiate devenind neclare şi micşorate (paralizia acomodaţiei).

Acţiunile farmacodinamice ale atropinei:

1. Reduce secreţia glandelor salivare, cantitatea generală a sucului gastric şi activitatea lui digestivă.
2. Micşorează funcţia secretoric a glandelor bronhice şi măreşte viscozitatea secretului bronşic. În doze mici atropina inhibă secreţia glandelor sudoripare şi diminuează termoliza.
3. Relaxează musculatura netedă a bronhiilor şi bronhiolilor, însă după acţiunea bronhodilatatoare în bronhospasm cedează adrenalinei.
4. M-colinoblocantele reduc tonusul şi activitatea motorie a tuturor nivelelor tractului gastrointestinal. Înlătură complet acţiunea colinomimeticelor şi efectul spasmogen al morfinei asupra intestinului subţire şi gros.
5. Exercită acţiune spasmolitică la nivelul musculaturii căilor biliare şi vezicii biliare. În doze terapeutice atropina reduce tonusul vezicii urinare, însă sporeşte tonusul sfincterului, ceea ce induce retenţia urinei.
6. La nivelul sistemului cardiovascular, acţiunea atropinei este mai pronunţată în cazul tonusului mărit al nervului vag. Preparatul reduce influenţa vagală, parasimpatică asupra miocardului. Din aceste considerente (îndeosebi la persoanele tinere), se măreşte frecvenţa contracţiilor cardiace şi creşte necesitatea miocardului în oxigen. Astfel survine riscul aritmiilor.
7. Nu modifică tensiunea arterială (TA), însă în doze terapeutice înlătură hipotensiunea arterială, indusă de colinomimetice. În doze toxice deprimă centrul vasomotor şi provoacă dilatarea acută a vaselor cutanate (hiperemia atropinică a pielii feţei), soldată cu scăderea TA.
8. Traversează bariera hematoencefalică şi intensitatea acţiunii lui centrale este în funcţie de doză. În doze terapeutice medii se constată efect bifazic: în prima fază – acţiune stimulatorie; în faza a doua – acţiune deprimantă. Acest efect este mai exprimat în caz de supradozare, care se manifestă prin excitaţie, insomnie, convulsii, cu survenirea ulterioară a somnului.

Indicaţii:

1. În practica oftalmologică se utilizează în scopuri diagnostice, în tratamentul maladiilor inflamatorii oftalmice acute şi, de asemenea, pentru alegerea ochelarilor sau a lentilelor de corecţie.

2. Tratamentul complex al bolii ulceroase a stomacului, duodenului şi gastritelor hiperacide.

3. Bronhospasmul, generat de hipertonusul nervului vag. Este mai puţin eficient în astmul bronşic, în patogenia căruia se va da preferinţă histaminei.

4. În anesteziologie, cu scop de premedicație (pentru prevenția bronho- și laringospasmului, deprimarea secreției glandelor salivare și bronhice) și pentru preîntâmpinarea reflexului vagovagal și stopului cardiac în caz de intubație.

5. Tratamentul colicelor hepatice, renale, intestinale.

6. În intoxicația cu morfină și, de asemenea, în calitate de antidot specific în supradozarea colinomimeticelor și preparatelor anticolinesterazice.

7. Profilaxia bradicardiei acute (supradozarea glicozidelor cardiace, bloc atrioventricular).

8. Tratamentul cistitelor în scopul reducerii frecvenței micțiunilor, în caz de enurezis nocturn la copiii de la 5 ani.

9. Investigații radiologice ale organelor tractului gastrointestinal.

10. Tratamentul parkinsonismului și profilaxia răului de mare și de avion. Se utilizează acțiunea centrală a atropinei.

11. În practica psihiatrică „șoc atropinic" se utilizează pentru tratamentul schizofreniei.

12. Uneori în transpirație patologică.

Manifestarea intoxicației cu alcaloizii grupei atropinei și cu plantele ce le conțin: tahicardie, tahipnee, hiperpirexie, stimulare marcată a SNC (agitație, confuzie, reacții psihotice de tip paranoic, halucinații, delir, convulsii), tegumentele uscate și hiperemice, xerostomie, retenția urinei, atonie intestinală. În intoxicația severă, stimularea centrală este urmată de deprimare, cu comă, insuficiență respiratorie și circulatorie.

Medicamentele de elecție în intoxicația cu atropină sunt fizostigmina și neostigmina, care antagonizează atât efectele centrale, cât și cele periferice.

Alcaloizii din belladonna (de origine vegetală): *Besalol*[R]; *Belloid*[R] – după proprietățile farmacologice sunt similare proprietăților atropinei. Se utilizează, de regulă, în calitate de preparate analgezice și spasmolitice.

Scopolamina (*Hiosciamina*[R]) – alcaloid extras din *Hyosciamus niger*, înrudit cu atropina. Similar atropinei, exercită acțiune colinolitică centrală și periferică. Spre deosebire de atropină, provoacă efect sedativ și somnifer. Intră în componența comprimatelor „Aeron". Utilizările terapeutice sunt identice atropinei: prevenirea răului de mișcare și efect antiemetic.

Platifilina – alcaloid izolat din *Seneco plathyphyllus*. După activitatea M-colinoblocantă cedează atropinei. Asupra SNC exercită efect sedativ, la nivelul organelor periferice – efect spasmolitic pronunțat. Provoacă midriază pe o durată mai scurtă (5-6 ore) decât atropina. De regulă, se utilizează în stările spastice ale musculaturii netede a organelor și vaselor.

b) Preparate sintetice

Numeroși compuși semisintetici și sintetici au fost studiați în scopul obținerii unei selectivități de acțiune mai mare asupra M-colinoreceptorilor și reducerii gamei de efecte adverse, caracteristice atropinei și scopolaminei.

Cei mai utilizați substituenți ai atropinei sunt:

Homatropina – esterul tropeinei cu acidul mandelic. Se utilizează în oftalmologie având avantajul că efectele sale sunt de durată mai scurtă.

Tropicamida – derivat cu acțiune midriatică scurtă (6 ore).

Ipratropiul bromură se utilizează mai ales ca bronhodilatator sub formă de aerosoli în astm.

Butilscopolamina are acțiuni intense la nivelul musculaturii netede, efect antisecretor marcat. Se utilizează ca antispastic musculotrop cu acțiune sporită la nivel genitourinar datorită blocării receptorilor M și a unei componente ganglionare. Doze mari produc hipotensiune, tahicardie. Doza: 10 – 20 mg. Este indicat în afecțiuni spastice gastrointestinale, biliare, urinare și în boala ulceroasă.

Pirenzepina (gastrozepin) – derivat triciclic de benzodiazepină. La doze terapeutice inhibă marcat secreția gastrică fără a avea și alte efecte anticolinergice datorită blocării elective a receptorilor M_1 de la nivelul plexului nervos din peretele stomacului. Este indicat în ulcer. În doze mari blochează și receptorii M_2 producând efecte atropinice.

Adefinina (Spasmolitina[R]*)* manifestă activitate M-colinoblocantă (atropinică) periferică. Concomitent cu acțiunea spasmolitică exercită efect anestezic local. Se utilizează în stările spastice ale organelor tractului gastrointestinal, angor pectoral, endarteriită, neuralgii, radiculite. Spasmolitina este contraindicată persoanelor, profesia cărora necesită reacție fizică și psihică rapidă.

Metociniul iodură (Metacina[R]*)* – preparat colinolitic periferic selectiv. Acțiunea periferică este mai potențată decât la atropină. Din aceste considerente, metacina se administrează în caz de bronhospasm, pentru premedicație, naștere prematură și alte indicații caracteristice atropinei. Nu influențează asupra SNC.

N-colinoblocantele

N-colinoblocantele (nicotinoliticele) prezintă substanțe medicamentoase ce antagonizează efectele acetilcolinei la nivelul structurilor morfofuncționale dotate cu receptori nicotinici (tab 19). N-colinoreceptorii se localizează în ganglionii vegetativi ai sistemului nervos, țesutul cromafin al suprarenalelor, glomerulul carotidian, SNC și joncțiunea neuromusculară. În funcție de afinitatea pentru aceste structuri, medicamentele din această clasă sunt grupate în:

- **blocante ganglionare (ganglioblocante).** Se utilizează pentru întreruperea transmisiei impulsurilor eferente în ganglionii vegetativi;
- **blocante neuromusculare (curarizante).** Se prescriu pentru relaxarea musculaturii scheletice.

Blocantele ganglionare (ganglioblocante, ganglioplegice)

Clasificarea după structura chimică:

1. *Compușii bis-cuaternari de amoniu:* hexametoniu benzosulfon (Benzohexoniu[R]), azametoniu bromură (Pentamină[R]), trepirium iodură (Higroniu[R]), dimecolină. Preparatele enumerate se absorb rău în tubul digestiv, sunt active la administrarea parenterală.
2. *Aminele terțiare:* pempidină (Pirilenă[R]), pahicarpină, temechină. Se absorb rapid în tubul digestiv, sunt eficiente la administrarea parenterală.
3. *Derivați sulfonici:* trimetafan.

Clasificarea după durata de acțiune

1. *Preparatele cu durată lungă de acțiune (4-6-10 ore şi mai mult):* pempidină (Pirilenă[R]), dimecolină, temechină.
2. *Preparatele cu durată medie de acțiune (4-6 ore):* hexametoniu benzosulfon (Benzohexoniu[R]), azametoniu bromură (Pentamină[R]), evateron.
3. *Preparatele cu durată scurtă de acțiune (10 – 15 min):* trepirium iodură (Higroniu[R]), trimetafan.

Mecanismul de acțiune. Ganglioblocantele, după structura chimică, amintesc acetilcolina. Ca rezultat al antagonismului competitiv cu acetilcolina pentru N-colinoreceptorii ganglionilor neuronali, preparatele nominalizate blochează aceşti receptori şi întrerup mediația la nivelul ganglionilor vegetativi, în pofida faptului că acetilcolina continuă să se elimine în porțiunile preganglionare ale nervilor parasimpatici şi simpatici. Acțiunea blocantă a gangliopleglcelor se răspândeşte şi la nivelul N-colinoreceptorilor glomerulelor carotidiene, suprarenalelor, SNC, însă într-o măsură mult mai mică decât la nivelul ganglionilor.

Ca rezultat al blocării ganglionilor nervilor simpatici vasoconstrictori are loc dilatarea vaselor şi scăderea tensiunii arteriale. Ultima este favorizată şi de faptul că preparatele blochează şi N-colinoreceptorii stratului medular al suprarenalelor, ceea ce induce diminuarea eliminării adrenalinei şi reducerea concentrației ei în sânge.

Substanțele ganglioblocante întrerup medicația excitației şi prin ganglionii parasimpatici, ceea ce provoacă efecte farmacologice similare efectelor M-colinoblocantelor. În blocarea ganglionilor nervului vag, preparatele reduc secreția sucului gastric, atenuează motilitatea şi tonusul organelor tractului gastrointestinal, exercită efect bronhodilatator şi spasmolitic, normalizează trofica alterată a țesuturilor.

Utilizări terapeutice:

1. Acțiunea hipotensivă a gangliopleglcelor se utilizează:
   a) în tratamentul bolii hipertonice (de regulă, în asociere cu alte preparate antihipertensive) şi pentru jugularea puseului hipertonic;
   b) pentru obținerea hipotensiunii (dirijate) artificiale şi reducerea secundară a hemoragiei în câmpul operator (neurochirurgie, chirurgia vasculară);
   c) în tratamentul edemului pulmonar, deoarece preparatele diminuează gradul de umplere cu sânge a vaselor din circuitul mic, presiunea din capilarele pulmonare şi sarcina asupra ventriculului stâng.
2. Pentru micşorarea spasmului vaselor periferice în endarteriită.
3. În tratamentul complex al ulcerului gastric şi colitei spastice.

Dezavantajul esențial al ganglioblocantelor prezintă răspândirea acțiunii lor asupra transmisiei impulsurilor la nivelul tuturor ganglionilor vegetativi şi, în acest context, tulburarea reglării nervoase obişnuite a organelor şi țesuturilor.

Efecte adverse. Tahicardie, paralizia acomodației şi midriază, xerostomie, atonie intestinală şi constipații, atonia vezicii urinare cu dezvoltarea anuriei, colaps ortostatic, vertij, somnolență.

Hexametoniul benzosulfon (Benzohexoniu[R]) – manifestă acțiune ganglioblocantă pronunțată, provoacă dilatarea exprimată a arterelor de calibru mic, capilarelor. La administrarea intravenoasă tensiunea arterială scade peste 2-5 min, efectul

persistă mai mult de 3 ore. Se elimină din organism cu urina deja în primele zile până la 90% din preparat. Nu penetrează barierele hematoencefalică și placentară.

Ca rezultat al depozitării sângelui în vasele extremităților inferioare scade presiunea în circuitul mic al circulației sanguine. Se reduce debitul sistolic și cardiac din contul micșorării reîntoarcerii venoase a sângelui spre cord, rezistența vasculară periferică. Scade rapid masa sângelui circulant și în primele 2 ore de la administrarea preparatului survine hipotensiunea ortostatică.

Azametoniu bromură (Pentamină[R]*)* - după proprietățile farmacologice se aseamănă cu hexametoniul. Are potență mai mică și durată mai scurtă de acțiune. Se indică în toate utilizările terapeutice caracteristice pentru ganglioblocante și, de asemenea, în caz de spasme ale căilor biliare și colicelor renale.

Trepirium iodură (Higroniu[R]*)* - exercită acțiune ganglioblocantă de scurtă durată, deoarece se distruge rapid. Se utilizează în anesteziologie pentru hipotensiunea dirijată, în crizele hipertensive numai pe cale intravenoasă.

Pempidina (Pirilenă[R]*)* - după activitate este similară hexametoniului, e mai puțin toxică și exercită acțiune mai durabilă (6-10 ore). Penetrează bariera hematoencefalică. Acțiunea domoală a preparatului contribuie la folosirea lui în tratamentul bolnavilor senili cu ateroscleroză coronariană și cerebrală.

Trimetafanul (Arfonad) este un ganglioplegic cu durata de acțiune ultrascurtă, de aceea, efectul său hipotensiv este ușor de dirijat. Se administrează intravenos.

Blocantele neuromusculare (curarizantele, miorelaxantele)

Reprezentantul tipic al acestei clase este *curara* – otravă folosită de secole de către indienii din America de Sud la otrăvirea săgeților pentru vânarea animalelor. Prezintă un amestec de extract de plante tropicale *(Strychnos* și *Chondrodedron)*. Compoziția chimică a diferitor tipuri de curare este neunivocă, însă principiul activ este alcaloidul tubocurarina.

Reprezentantul principal al acestor alcaloizi (dextrotubocurarina) a fost utilizată pentru prima oară ca relaxant muscular în 1942.

Clasa blocantelor neuromusculare include o serie de compuși care interacționează cu receptorii nicotinici postsinaptici de la nivelul plăcii motorii, interferând mediația colinergică și producând paralizia musculaturii striate.

După mecanismul de acțiune se împart în două grupe de blocante:

1. *Blocante neuromusculare antidepolarizante:* clorură de tubocurarină, pipercuroniu, pancuroniu, vecuroniu, atracuriu, alcuroniu, mivacuriu, tercuroniu, mellictină. Reprezentanții acestei grupe interacționează cu receptorii nicotinici de la nivelul joncțiunii neuromusculare pe care îi blochează, anihilând astfel acțiunea depolarizantă a acetilcolinei asupra membranei postsinaptice. Relația blocantelor antidepolarizante cu acetilcolina este de tip „antagonism competitiv". Antagoniști farmacologici ai acestor compuși sunt preparatele anticolinesterazice.
2. *Blocantele neuromusculare depolarizante:* iodură de sexametoniu (Ditilina, Listenon). Sunt, de fapt, agoniști nicotinici care, ca și acetilcolina, interacționează cu receptorii nicotinici de la nivelul plăcii motorii, inducând depo-

larizarea membranei postsinaptice. Survine o perioadă scurtă de stimulare repetitivă, prin care se generează fasciculații musculare tranzitorii.

3. *Blocante neuromusculare mixte:* dioxoniu.

Blocantele antidepolarizante produc succesiv hipotonie, atonie și, în final, paralizia musculaturii striate în următoarea ordine: mușchii globului ocular, capului și gâtului, extremităților superioare și inferioare, mușchilor abdominali, toracali și diafragmul. Restabilirea tonusului mușchilor are loc în ordine inversă. Excitabilitatea și contractibilitatea musculară nu se deregleează.

Caracteristicile paraliziei musculare determinate de *blocantele neuromusculare antidepolarizante* sunt următoarele:

- efectul blocant nu este precedat de contracții ale musculaturii striate;
- tetanosul produs prin stimularea cu frecvență crescută a nervului motor este antagonizat de *blocantele neuromusculare antidepolarizante*, chiar dacă stimularea continuă;
- efectul blocant este antagonizat de către *anticolinesterazice*.

Efecte adverse: unele dintre *curarizantele antidepolarizante (vecuronium, rocuronium, doxacurium, piperacuronium)* nu realizează efecte cardiovasculare. Celelalte determină anumite modificări cardiovasculare secundare stimulării sistemului nervos vegetativ sau ca urmare a eliberării de *histamină*.

Dextro-tubocurarina este un alcaloid care până în prezent deține întâietatea printre preparatele curarizante. În administrare intravenoasă efectul miorelaxant se manifestă peste 1-2 min, cel maximal – peste 5-7 min și se menține timp de 20-40 de min. Tubocurarina se injectează doar după intubația bolnavului și trecerea lui la respirație artificială. În caz de reducere a circulației sanguine în mușchi și dereglării funcției renale și hepatice, acțiunea preparatului devine prolongată.

Tubocurarina, atracuriumul și *mivacuriumul* blochează preponderent N-colinoreceptorii mușchilor striați, iar în doze mari și colinoreceptorii ganglionilor vegetativi. Din aceste considerente, la o administrare rapidă se constată scăderea tensiunii arteriale. Favorizează eliberarea histaminei din țesuturi, ceea ce induce bronhospasm, sialoree, hipersecreția glandelor gastrice și intensificarea hipotensiunii arteriale.

Galamina are trei atomi de azot cuaternari în moleculă și nu determină eliberarea de histamină, nu scade tensiunea arterială și nu are efect ganglioplegic. Are efect atropinic la nivelul cordului, adică produce tahicardie. Eliminarea se face netransformată pe cale urinară. Potența de 1/5 ori mai mică decât a D-tubocurarinei.

Pancuroniul determină tahicardie moderată prin acțiune vagolitică și prin eliberare de noradrenalină din terminațiile adrenergice, creșterea ușoară a debitului cardiac și valori minime asupra valorilor tensionale și a rezistenței vasculare sistemice.

Vecuroniul - acțiunea durează 20-30 de minute, potență asemanătoare D-tubocurarinei; se elimină pe cale biliară și în măsură mai mică pe cale renală.

Mellictina – alcaloid care, spre deosebire de reprezentanții precedenți, este absorbit în tractul digestiv. Nu provoacă relaxarea completă a întregii musculaturi striate, activitatea mușchilor respiratori fiind păstrată. Se utilizează în boala Parkinson și maladiile însoțite de hipertonusul mușchilor scheletici și tulburarea funcției motorii.

Blocul neuromuscular indus de *curarizantele cu depolarizare prelungită* are următoarele caracteristici:

- este precedat de fasciculații sau contracturi musculare;
- efectul *blocantelor neuromusculare depolarizante* nu este antagonizat de anticolinesteraze.

Din grupa blocantelor neuromusculare prin depolarizare prelungită fac parte: *decametoniul, succinilcolina, suxetoniul* și *carboloniul*. Dintre acestea, doar *succinilcolina* prezintă interes practic.

Succinilcolina – se administrează uzual intravenos, în doze variind între 1-1,5 mg/ kg corp. Acțiunea se instalează după 30 de secunde de la administrarea intravenoasă și durează 4-6 minute. Efectul miorelaxant este precedat de fasciculații musculare dureroase, apariția lor putând fi contracarată prin administrarea intravenoasă prealabilă a unui narcotic sau administrarea de doze subapneizante de *curarizant antidepolarizant*.

Administrarea *succinilcolinei* poate induce apnee prelungită la pacienții cu concentrații scăzute ale pseudocolinesterazelor serice. Concentrația scăzută a pseudocolinesterazelor plasmatice, consecință a insuficienței hepatice, malnutriției, anemiilor severe sau sarcinii reprezintă o contraindicație a *succinilcolinei*.

Fasciculațiile musculare se pot asocia cu hiperpotasemie, rabdomioliză, mioglobinurie, creșterea tranzitorie a presiunii intraoculare și intragastrice.

Bradicardia cu scăderea tensiunii arteriale, precum și aritmiile cardiace, favorizate de hiperpotasemie, pot însoți administrarea *succinilcolinei*.

La pacienții cu predispoziție genetică, *succinilcolina* poate declanșa un episod de hipertermie malignă. Efectele cardiovasculare nedorite (bradicardie, ritm joncțional, extrasistole, stop cardiac) pot fi prevenite prin administrarea intravenoasă prealabilă de *atropină* sau *glicopirolat*.

Alte efecte adverse, care trebuie luate în calcul, sunt reprezentate de creșterea presiunii intragastrice, intraoculare și intracraniene. Riscul de creștere a presiunii intracraniene și intragastrice poate fi redus prin administrarea prealabilă de *blocante neuromusculare antidepolarizante* (de exemplu, *pancuroniu*, în doză de 1 mg, i.v.).

Succinilcolina determină hipersecreție traheo-bronșică și salivară, care pot fi reduse prin administrare prealabilă de *atropină*.

Contraindicațiile absolute ale administrării *succinilcolinei* sunt următoarele: accident vascular cerebral cu deficit motor rezidual sau asociat cu hiperpotasemie, arsuri, leziuni traumatice ale coloanei vertebrale, traumatisme craniocerebrale închise, istoric familial sau personal de hipertermie malignă, alergie cunoscută la *succinilcolină*.

Contraindicațiile relative sunt reprezentate de plăgi oculare deschise, inertensiune intracraniană, deficit de colinesterază plasmatică.

Utilizări terapeutice generale ale blocantelor neuromusculare

Principala utilizare clinică a *blocantelor neuromusculare* vizează obținerea relaxării musculaturii striate, în scopul facilitării diverselor manevre chirurgicale. Relaxarea musculară este de asemenea utilă pentru soluționarea corectă a proceselor ortopedice, în cazul fracturilor cu deplasarea fragmentelor osoase.

În asociere cu o serie de deprimante ale SNC *(tiobarbiturice, benzodiazepine, propofol, narcotice inhalatorii)*, *succinilcolina* este indicată în situațiile care necesită obținerea relaxării musculare pentru o perioadă scurtă: intubație, endoscopie, manevre ortopedice, aplicări de electroșocuri (pentru evitarea rupturilor musculare).

Ocazional, *blocantele antidepolarizante* pot fi utilizate pentru combaterea convulsiilor din diverse intoxicații, în tetanos, pentru facilitarea ventilației mecanice în terapie intensivă.

M – N-colinoblocantele

M-, N- colinoblocantele includ următoarele grupe:

- M-, N-colinolitice cu acțiune periferică: adifenină clorhidrat;
- M-, N-colinolitice cu acțiune centrală: trihexifenidil, ridinol, dietazină, benactizină, prociclidină;
- M-, N-colinolitice cu acțiune mixtă: aprofen.

Multe din aceste preparate străbat bariera hematoencefalică și manifestă acțiune centrală moderată, posedă, de asemenea, acțiune spasmolitică miotropă și relaxează musculatura netedă a organelor interne și a vaselor.

Importanță practică reprezintă următoarele efecte ale M- și N-colinoliticelor:

a) spasmolitic;

b) capacitatea de a reduce funcția secretorie gastrică;

c) vasodilatator.

Trihexifenidilul clorhidrat (Ciclodolul) se utilizează în boala Parkinson și alte stări patologice induse de afectarea sistemului extrapiramidal. Este eficient și în tratamentul fenomenelor de parkinsonism generate de preparatele antipsihotice. Exercită influență deprimantă și asupra M- și N-colinoreceptorilor periferici, reduce secreția glandelor salivare, ceea ce prezintă importanță în boala Parkinson însoțită de sialoree pronunțată.

Benactizina (Amizilul) manifestă acțiune sedativă și anxiolitică exprimată datorită inhibiției M-colinoreceptorilor formațiunii reticulare a encefalului. Intensifică acțiunea preparatelor stupefiante și analgezicelor opiacee, exercită activitate anticonvulsivă, inhibă reflexul tusei, manifestă și acțiune M-colinoblocantă periferică (diminuează spasmul musculaturii netede, dilată pupila, inhibă secreția glandelor). Manifestă și proprietăți anestezice, antihistaminice și antiserotoninice. Se indică în neuroze și stări de tip neurotic, pentru premedicație. Efectele adverse rezultă din acțiunea ei de tip atropinic. Este contraindicat în glaucom.

Adifenina (Spasmolitina) exercită acțiune periferică (de tip atropinic), sistează spasmul musculaturii organelor interne și vaselor. Blochează N-colinoreceptorii ganglionilor vegetativi și sistemului nervos central, ceea ce induce scăderea tensiunii arteriale. Manifestă efect anestezic local asupra mucoasei tractului digestiv. Se utilizează în stările algice, cauzate de spasmul musculaturii netede a organelor abdominale și vaselor sanguine, în afecțiunile fibrelor nervoase periferice și în dereglările vegetoneurotice concomitent cu alte preparate sedative.

Indicațiile pentru administrarea M- și N-colinoblocantelor:

1. Stările spastice ale musculaturii netede din organele cavitare, colite spastice, pilorospasm, colice biliare și renale.

2. Boala ulceroasă gastroduodenală (se utilizează rar).
3. Spasmul vaselor periferice (endarteriita obliterantă etc.), spasmul vaselor coronariene şi cerebrale. În acest caz e mai eficient aprofenul.

Substanţa cu proprietăţi M- şi N-colinolitice – bromură de fenpiveriniu – este parte componentă a preparatului combinat „Baralgina" (şi analogilor – „Spasmalgon", „Maxigon", „Trigon" ş.a.) deopotrivă cu spasmoliticul similar papaverinei - clorhidratul de pitofenoniu şi analgezicul metamisolul. Aceste preparate se utilizează pe larg pentru anihilarea durerii şi spasmului în cole- şi nefrolitiază, colică intestinală, spasmul vaselor coronariene şi cerebrale.

Utilizarea M- şi N-colinoliticelor adeseori este însoţită de multiple efecte adverse (vertij, cefalee, xerostomie, hipotensiune, tulburări ale vederii etc.). Sunt contraindicate în glaucom.

Tabelul 19

Preparatele medicamentoase cu influenţă asupra sistemului colinergic

Denumirea preparatului	***Prezentare***	***Mod de administrare***
M-colinomimetice		
Pilocarpina clorhidrat *(Pilocarpini hydrochloridum)*	Flacoane, sol. 1%, 2%-5,10 ml Unguent, 1%, 2%	Câte 1-2 picături în cavitatea conjunctivală de 2-4 ori pe zi
N-colinomimetice		
Cititon *(Cytitonum)*	Fiole, sol. 1 ml	Intravenos, câte 0,5 ml
Lobelină clorhidrat *(Lobelini hydrochloridum)*	Fiole, sol.1%-1ml	Intravenos, intramuscular, câte 0,003-0,005 g (0,3-0,5 ml)
Preparate anticolinesterazice		
Neostigmina *(Neostigminum)*	Pulbere, Comprimate, 0,015 g Fiole, sol. 0,05%-1ml	*Per os*, câte 0,015 g de 2-3 ori pe zi În cavitatea conjunctivală, câte 1-2 picături de 2-4 ori pe zi Subcutanat, 0,0005 g (1ml) 1-2 ori pe zi
Galantamina bromhidrat *(Galanthamini hydrobromidum)*	Fiole, sol. 0,1%, 0,25%, 0,5%, 1%-1ml	Subcutanat, câte 0,0025-0,01 g 1-2 ori pe zi
Piridostigmina bromură *(Pyridostigmini bromidum)*	Comprimate, 0,01 g Draje, sol. 0,06 g Fiole, sol. 1 ml (0,001 g)	*Per os*, câte 0,01 g de 2-4 ori pe zi Subcutanat, intramuscular, intravenos câte 0,005 g
Fosfacol *(Phosphacolum)*	Flacoane, sol. 0,013%, 0,02%-10 ml	Câte 1-2 picături în cavitatea conjunctivală
Reactivatori de colinesteraze		
Trimedexima *(Trimedeximum)*	Pulbere, Fiole, sol. 15%-1ml	Subcutanat şi intravenos, câte 0,15 g (1 ml)
Alloxim *(Alloximum)*	Fiole, 0,075 g	Intravenos, intramuscular câte 0,075 g în prealabil dizolvat în 1 ml apă injectabilă

M-colinoblocante		
Atropina sulfat *(Atropini sulfas)*	Pulbere, comprimate, 0,0005 g Fiole, sol. 0,1%-1 ml Picături oftalmice, 1% Unguent oftalmic, 1%	*Per os,* subcutanat, intramuscular, intravenos, câte 0,00025-0,0005 g (0,25-0,5 ml) În cavitatea conjunctivală, câte 1-2 picături de soluție 0,5-1% de 1-2 ori pe zi
Platifilina hidrotartrat *(Platyphillini hydrotartras)*	Pulbere, Comprimate, 0,005 g Fiole, sol. 0,2%-1ml	*Per os,* câte 0,003-0,005 g Subcutanat, câte 0,002-0,004 g (1-2 ml) În cavitatea conjunctivală câte 1-2 picături soluție de 1-2%
Scopolamina bromhidrat *(Scopolamini hydrobromidum)*	Pulbere, Fiole, sol. 0,05%-1 ml	*Per os,* subcutanat, câte 0,00025 g (0,5 ml) În cavitatea conjunctivală, câte 1-2 picături soluție de 0,25%
Metacina *Methacinum*	Comprimate, 0,002 g Fiole, 0,1%-1ml	*Per os,* câte 0,002-0,004 g Subcutanat, intramuscular, intravenos, câte 0,0005-0,001 g (0,5-1 ml)
Pirenzepina *(Pirenzepinum)*	Comprimate, 0,025 g; 0,05 g; fiole, sol. 0,5%-2 ml	*Per os,* câte 50-150 mg de 2 ori pe zi Intramuscular, intravenos, de 2 ori pe zi
Ipratropiu bromură *(Ipratropii bromidum)*	Aerosol, sol. pentru inhalații, 0,025%-20 ml în flacoane; comprimate, 10 mg	Câte 1-2 doze de 3 ori pe zi; câte 1-1,5 comprimate de 2-3 ori pe zi
N-colinoblocante		
Hexametoniu *(Hexamethonium)*	Comprimate, 0,1 g Fiole, sol. 2,5%-1 ml	*Per os,* câte 0,1 g de 3-4 ori pe zi Parenteral, câte 0,025 g (1 ml) lent
Pempidina *(Pempidinum)*	Comprimate 0,005 g	*Per os,* câte 0,0025-0,005 g de 2 ori pe zi
Azametoniu bromură *(Azamethonium bromide)*	Fiol, 5%-1ml	Intramuscular câte 0,05-0,1 g (1-2 ml) Intravenos câte 0,025-0,01 g (0,5-2 ml) lent
Trepirium iodură *(Trepirium iodide)*	Flacoane, 0,1 g Fiole, 0,1 g (se dizolvă în prealabil)	Intravenos (în perfuzie), câte 0,04-0,08 g
Tubocurarina clorură *(Tubocurarini chloridum)*	Fiole, sol. %-1,5 ml	Intravenos, 0,0004-0,0005 g/kg
Pipecuroniu bromură *(Pipecuronii bromidum)*	Pulbere parenterală, 4 mg în flacoane și fiole	Intravenos câte 0,07-0,085 mg/kg

Suxametoniu *(Suxamethonium)*	Pulbere, Fiole, sol. 2%-5 ml	Intravenos, câte 0,0015-0,002 g/kg
M- , N-colinoblocante		
Trihexifenidil *(Trihexyphenidylum)*	Comprimate, 0,001; 0,002; 0,005 g	*Per os*, câte 0,001-0,002 g de 2-3 ori pe zi
Benactizina *(Benactyzinum)*	Pulbere, Comprimate, 0,001; 0,002 g	*Per os*, câte 0,001-0,002 g de 2-4 ori pe zi

Preparatele medicamentoase cu influență asupra sistemului adrenergic

Sistemul nervos simpatic (adrenergic) este o parte componentă esențială a sistemului nervos vegetativ care, de rând cu sistemul colinergic, controlează și reglează funcțiile viscerale. Fibrele postganglionare simpatice sunt adrenergice. Terminațiile lor elimină în calitate de mediator noradrenalina și adrenalina (catecolamine). Mediatorii excită receptorii celulelor organelor și țesuturilor la nivelul terminațiilor fibrelor adrenergice. Receptorii menționați se numesc *adrenoreceptori*.

Domeniul adrenergic cuprinde: neuronul postganglionar și celulele cromafine din medulosuprarenală. La nivelul terminațiilor neuronale se eliberează adrenalină și noradrenalină, iar în celulele cromafine se secretă adrenalină și cantități mici de noradrenalină. Componenta nervoasă cuprinde neuronii și sinapsele ce folosesc ca mediator chimic o serie de catecolamine:

- noradrenalina, care funcționează ca mediator chimic la nivelul sinapselor simpatico-terminale și a unor sinapse din SNC;
- adrenalina - mediator la nivelul unor sinapse din SNC;
- dopamina - mediator chimic la nivelul unor sinapse din creier (sistemul limbic, extrapiramidal, hipotalamus) și de la periferie (teritoriul vaselor splahnice și renale).

Noradrenalina se formează în terminațiile nervoase adrenergice din aminoacidul tirozina (tirozina → dioxifenilalanina (DOPA) → dopamine → noradrenalina) și se depune la nivelul terminațiilor nervoase în formațiuni specifice – vezicule. Acțiunea mediatorilor este de scurtă durată, întrucât cea mai mare parte (circa 80%) se supune recaptării de către terminațiile nervoase (captare neuronală) și captării veziculare. În citoplasmă (extravezical), catecolaminele sunt parțial inactivate de enzima monoaminooxidaza (MAO). În regiunea membranei postsinaptice inactivarea catecolaminelor are loc sub influența catehol-O-metiltransferazei (COMT).

Noradrenalina eliberată se fixează pe receptorii adrenergici situați pe membrana postsinaptică. Consecutiv sunt declanșate reacții biofizice și biochimice în lanț responsabile de efectul asupra structurilor postsinaptice.

Se cunosc două tipuri de receptori:

- alfa ($alfa_1$, $alfa_2$);
- beta ($beta_1$, $beta_2$, $beta_3$).

Ei sunt localizaţi în membrane postsinaptice sau presinaptice adrenergice, dar şi în ţesuturi care nu primesc inervaţie simpatică ($alfa_2$ la nivelul plachetelor determină agregare plachetară). Actualmente s-au descris subtipuri cu localizări diferite pentru fiecare tip principal, cu agonişti şi antagonişti specifici. Astfel, prin metode experimentale, s-au identificat două subtipuri de receptori alfa ($alfa_1$ şi $alfa_2$) şi beta ($beta_1$, $beta_2$, $beta_3$) caracterizaţi prin afinitatea diferenţiată faţă de agonişti şi antagonişti (tab. 20, 21, 22).

Similar receptorilor α şi β adrenergici există receptori dopaminergici (D), care, de asemenea, sunt prezentaţi prin două subtipuri – D_1 şi D_2 dopaminoreceptori. Receptorii dopaminergici sunt localizaţi preponderent în vasele mezinterice, renale, cardiace şi în SNC (tab. 23).

Tabelul 20

Mecanismele de realizare a efectelor excitării adrenoreceptorilor

Tipul	*Localizarea*	*Sistemul efectelor*	*Mesager secund*
α_1	Postsinaptici	Stimularea fosfolipazei C prin proteine Gq	Creşterea concentraţiei inozitol trifosfatului/diacil glicerolului
α_2	Postsinaptici	Inhibă adenilatciclaza prin proteina Gi	Micşorarea concentraţiei AMPc
	Presinaptici	- deschid canalele K^+ - închid canalele Ca^{++}	Creşte concentraţia K^+ Micşorarea concentraţiei Ca^{++}
β_{1-3}	Postsinaptici	Stimulează adenilatciclaza prin proteina G_s	Creşte concentraţia AMPc
β_2	Presinaptici	Stimularea adenilatciclazei	Creşte concentraţia AMPc.
D_1	Postsinaptici	Stimulează adenilatciclaza prin proteina G_s	Creşte concetnraţia AMPc
		Stimulează fosfolipaza C	Creşte concentraţia inozitol trifosfat / diacilglicerol
D_2	Postsinaptici	Inhibă adenilatciclaza . prin proteina Gi	Scade concentraţia AMPc
	Presinaptici	Canalele Ca^{2+} (G) Canalele K^+ (G)	↓ Ca^{2+} ↓ K^+
D_3	Post- şi presinaptici	Inhibă adenilatciclaza prin proteina Gi	Scade concentraţia AMPc
D_4	Post- şi presinaptici	Inhibă adenilatciclaza prin proteina Gi	Micşorează concentraţia AMPc
D_5	Postsinaptici	Stimulează adenilatciclaza prin proteina G_s	Creşte concentraţia AMPc

Tabelul 21

Localizarea şi efectele la excitarea α-adrenoreceptorilor şi/sau administrarea α-adrenomimeticelor

α_1- postsinaptici	
Localizarea	***Efectele la excitarea şi/sau α-AM***
- vasele (pielii şi mucoaselor, mezenteriale, renale şi mai puţin coronariene şi cerebrale de diametru mare)	Constricţia vaselor cu creşterea rezistenţei periferice şi centralizarea hemodinamicii, reducerea microcirculaţiei
- musculatura netedă a aparatului genitourinar şi miometrului	Stimulează (constricţia, contracţia miometrului gravid)
sfincterele tubului digestiv	- spasmul
- capsula splinei	- contracţia
- muşchiul radial al irisului	- midriază, creşterea presiunii intraoculare
- muşchii foliculilor părului	- contracţia (pielea de găină)
- SNC	- stimulare, vigilenţă, răspuns la factorii stresanţi şi anorexie
- miocard	- efect inotrop pozitiv
- ficat	- stimularea glicogen – fosforilazei cu hiperglicemie
α_2 – pre- şi postsinaptici	
- SNC	- depresie, bradicardie, hipotensiune
- vase	- constricţie
- musculatura netedă a tubului digestiv	- relaxare
- ţesutul adipos	- lipoliză
- pancreas	- hiposecreţia de insulină
- adenohipofiză	- secreţia hormonului de creştere
- trombocite	- agregare
- membrana presinaptică, sistemul vegetativ simpatic	- micşorarea eliberării mediatorului.

Tabelul 22

Localizarea şi efectele la excitarea β-adrenoreceptorilor şi/sau administrarea β-adrenomimeticelor

β_1- postsinaptici	
- miocard	- efect inotrop pozitiv (creşte contractilitatea) - efect cronotrop pozitiv (creşte frecvenţa) - efect dromotrop pozitiv (creşte conductibilitatea) - efect batmotrop pozitiv (creşte automatismul) - creşterea intensităţii proceselor metabolice şi a necesităţii în oxigen
- SNC	- efect antidepresiv
- neurohipofiza	- secreţie de ADH (vasopresină)
- aparatul juxtaglomerular renal	- secreţie de renină

- țesutul adipos	- lipoliză
β_2 – pre- și postsinaptici	
- vase (coronariene și cerebrale de diametru mic, mușchilor scheletici)	- vasodilatație
- bronhii	- relaxare
- miometriu	- relaxare
- musculatura netedă a tubului digestiv și aparatului genitourinar	- relaxare
- mușchiul ciliar	- spasmul acomodației (acomodare pentru departe)
- ficat	- activarea glicogenolizei
- epiteliul bronhiilor	- crește secreția de mucus și surfactant
- mușchii scheletici	- tremor, activarea glicogenolizei
- pancreas	- crește secreția insulinei
- trombocite	- micșorarea agregării
- măduva spinării	- stimularea eritropoezei
- membrana lizozomilor	- stabilizarea membranei
- membrana presinaptică	- crește eliberarea mediatorilor
β_3-postsinaptici	
- țesutul adipos	- stimularea lipolizei
- miocard, vase, musculatura netedă a tubului digestiv, vezicii biliare, prostată, musculatura striată	- rolul fiziologic nu este încă stabilit

Tabelul 23

Localizarea și administrarea dopaminomimeticelor și efectele la excitarea dopaminoreceptorilor

Tipul	***Localizarea***
$D_{1A} = D_1$	Postsinaptic
$D_{1B} = D_5$	Postsinaptic
$D_{2A} = D_2$	Post - și presinaptic
$D_{2B} = D_3$	Post - și presinaptic
$D_{2C} = D_4$	Post - și presinaptic
Efectele	
Centrale	**Periferice**
D_1 și D_2 - ganglionii bazali ai sistemului limbic D_3 - sistemul limbic	D_1 – vasele renale, mezenteriale, coronariene, cerebrale, miocard D_2 – musculatura netedă a tubului digestiv - membrana presinaptică

- crește activitatea motorie; - stare timică, plăcere; - hipotermic; - crește secreția prolactinei; - greață, vomă; - micșorarea eliberării acetilcolinei.	- vasodilatație; - efect inotrop pozitiv; - relaxarea musculaturii netede a tubului digestiv; - vomă; - micșorarea eliberării mediatorilor.

Clasificarea preparatelor ce influențează asupra transmisiei excitației în sinapsele adrenergice

1. Preparatele care stimulează sinapsele adrenergice – **adrenomimetice** (excită adrenoreceptorii) și **simpatomimetice (adrenomimetice indirecte)** – intensifică eliminarea și inhibă inactivarea catecolaminelor.

2. Preparatele care blochează transmisia excitației adrenergice – **adrenoblocante** (blochează adrenoreceptorii) și **simpatoliticele** (diminuează funcția sistemului nervos simpatic).

Substanțele medicamentoase care stimulează sinapsele adrenergice

ADRENOMIMETICELE (SIMPATOMIMETICELE)

Clasificarea adrenomimeticelor

I. După mecanismul de acțiune

A. Cu acțiune directă:
- epinefrină, norepinefrină, fenilefrină
- izoprenalină, orciprenalină
- salbutamol, terbutalină, fenoterol
- dopamină, dobutamină

B. Cu acțiune indirectă (neurosimpatomimetice):

1. Contribuie preponderent la eliberarea mediatorilor: amfetamină, metamfetamină, tiramină, nafazolină.
2. Inhibă recaptarea mediatorilor: cocaină, nortriptilină, desipramină etc.

C. Cu acțiune mixtă:

- efedrina, metoraminol.

II. După selectivitatea acțiunii

Preparate α-adrenomimetice:

- α_1 – *adrenominetice:* fenilefrină, efilefrină, metoxamină, metoraminol, midodrină.

- α_2 – *adrenomimetice: periferice:* nafazolină, xilometazolină, indanazolină, tetrahidrazolină, oximetazolină etc.

centrale: clonidină, metildopă, guanfacină, guanabenz.

Preparate β-adrenomimetice:

- β_1 - *adrenomimetice:* dobutamina
- β_2 - *adrenomimetice:* salbutamol, terbutalină, hexoprenalină, fenoterol, salmeterol, formoterol, clenbuterol, ritodrină.
- β_1 *și* β_2*-adrenomimetice:* izoprenalină, orciprenalină.

Preparate α- și β-adrenomimetice: epinefrina (Adrenalina), norepinefrina (Noradrenalina).

Simpatomimetice: efedrina clorhidrat, dopamina.

Dopaminomimetice: dopamina, ibopamina, apomorfina, bromocriptina.

Clasificarea adrenomimeticelor ca antihipotensive după durata acțiunii (la administrarea i/v)

- **de scurtă durată, 5-15 min:** epinefrină, norepinefrină, dopamină.
- **de durată medie, 20-40 min:** fenilefrină, etilefrină, metoxamină, metoraminol.
- **de lungă durată, peste 60 min:** efedrină, midodrină.

4.4. Adrenomimeticele (tab.25)

Preparatele α-adrenomimetice

Efectul principal al acestor preparate prezintă acțiunea vasoconstrictoare.

Fenilefrina clorhidrat (Mezaton[R]) prezintă stimulatorul α_1-adrenoreceptorilor. Durata acțiunii constituie 1,5-2 ore. La aplicarea soluției de fenilefrină pe mucoasa inflamată a nasului, ca rezultat al constricției vaselor, fenomenele exsudației atenuează. La acțiunea resorbtivă preparatul constrictă vasele sanguine și mărește tensiunea arterială mai puțin pronunțat, însă mai îndelungat, comparativ norepinefrinei și epinefrinei, deoarece nu este inactivată de COMT.

Metoxamina este un agonist alpha$_1$-adrenergic care induce vasoconstricție periferică prolongată. Se utilizează în profilaxia și tratamentul hipotensiunii acute.

Midodrina este un preparat vasoconstrictor, hipertensiv. Formează un metabolit activ care este agonistul alfa$_1$-adrenoreceptorilor și interacționează cu ei în arteriole și venule. Mărește tonusul vascular și TA. Se utilizează în tratamentul hipotensiunii arteriale, hipotensiunii ortostatice și enurezisului nocturn.

Nafazolina nitrat (Naftizina[R]) și *halazolina* la utilizarea topică generează constricția îndelungată a vaselor periferice. Se folosesc în tratamentul rinitelor, sinuzitelor, conjunctivitelor alergice. Nu se recomandă în rinita cronică (necroza mucoasei).

Indalazolina provoacă constricția vaselor periferice și reduce manifestările exsudative locale. Se indică în tratamentul rinitelor acute de origine diversă.

Clonidina clorhidrat (Clofelina[R]) – o substanță care excită selectiv receptorii adrenergici. A dovedit o eficiență marcată ca preparat antihipertensiv prin activarea receptorilor - adrenergici din structurile centrale de control a funcțiilor cardiovasculare cu diminuarea fluxului simpato-adrenergic și creșterea tonusului parasimpatic (pentru detalii vezi capitolul "Antihipertensivele").

Guanfacina stimulează receptorii α_2-adrenergici, scade TA sistolică şi diastolică. Se utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale. De asemenea, este eficientă în tratamentul simptomelor deficitului de atenţie în boala hiperactivităţii.

Guanabenz este un alfa$_2$-agonist utilizat în calitate de preparat antihipertensiv. Se indică în tratamentul hipertensiunii pronunţate. Cele mai frecvente reacţii adverse pe care le provoacă sunt: vertij, xerostomie, cefalee şi slăbiciune.

Preparatele β-adrenomimetice

Izoprenalina clorhidrat (Izadrina[R]*)* stimulează β_1- şi β_2-adrenoreceptorii. Datorită influenţei stimulatoare asupra β_2-adrenoreceptorilor bronhiilor, preparatul exercită acţiune bronhodilatatoare pronunţată. Stimulând β_1-adrenoreceptorii, izoprenalina favorizează transmisia impulsurilor prin sistemul de conducere al cordului. Se utilizează în tratamentul astmului bronşic în blocul atrioventricular. Preparatul poate provoca tahicardie, aritmie, scăderea tensiunii arteriale.

Orciprenalina este mai selectivă asupra bronhiilor decât izoprenalina.

Salbutamolul excită selectiv β_2-adrenoreceptorii. Comparativ izoprenalinei, salbutamolul relaxează mai îndelungat musculatura bronhiilor. Se utilizează pentru abolirea şi prevenţia acceselor de astm bronşic. Alte preparate, care excită preponderent β_2-adrenoreceptorii şi se administrează în astmul bronşic, sunt terbutalina (Bricanil[R]), fenoterolul (Berotec[R]) şi orciprenalina sulfat (Alupent[R], Astmopent[R]). β_2-adrenomimeticele scad activitatea contractilă a miometrului şi se folosesc pentru preîntâmpinarea naşterii premature şi avortului.

Dobutamina este reprezentantul stimulatorilor selectivi ai beta$_1$-adrenoreceptorilor miocardului, ceea ce duce la manifestarea efectului inotrop marcat. Practic nu influenţează adrenoreceptorii vasculari, exercită efect cronotrop nepronunţat, nu influenţează automatismul ventricular şi de aceea rareori provoacă aritmii (comparativ cu alte catecolamine). Se utilizează în decompensarea activităţii cardiace induse de afecţiunile cardiace organice sau de intervenţiile chirurgicale asupra cordului.

Preparatele α- şi β-adrenomimetice

Epinefrina (Adrenalina[R]*)* este biosintetizată din tirozină în medulosuprarenale, de unde se eliberează în sânge, însoţită de mici cantităţi de noradrenalină. Posedă afinitate atât faţă de receptorii alfa, cât şi faţă de receptorii beta. Nu este efectivă la administrarea perorală şi se utilizează parenteral. În doze mici predomină efectele beta (dilatarea vaselor cordului şi muşchilor scheletici), iar în doze mari efectele alfa (constricţia vaselor pielii, mucoaselor şi organelor interne).

Epinefrina amplifică şi accelerează contracţiile cardiace (excitarea β_1-adrenoreceptorilor), măreşte tensiunea arterială. Efectul presor este exprimat îndeosebi la administrarea intravenoasă a preparatului. Iniţial poate surveni bradicardie reflectorie de scurtă durată, însoţită de scăderea neînsemnată a tensiunii arteriale, care ulterior din nou creşte. Acţiunea constrictoare a epinefrinei durează doar câteva minute, apoi tensiunea scade rapid, de regulă, mai inferior de nivelul iniţial. Această fază finală în acţiunea adrenalinei se datorează influenţei ei asupra β_2-adrenoreceptorilor vasculari (acţiune vasodilatatoare), care continuă o perioadă de

timp din momentul suspendării acţiunii la nivelul α-adrenoreceptorilor. Ulterior tensiunea arterială revine la starea iniţială.

Efectul vasoconstrictor al epinefrinei este utilizat în cadrul anesteziei locale pentru a prelungi anestezia şi a împiedica absorbţia anestezicului. Adrenalina măreşte excitabilitatea, automatismul miocardului şi facilitează conducerea excitaţiei prin sistemul de conducere al cordului (excitarea β_1-adrenoreceptorilor).

Adrenomimeticul scade tonusul musculaturii netede a bronhiilor, reduce tumefierea acută a mucoasei lor (stimularea β_2-adrenoreceptorilor musculaturii bronşice).

Epinefrina amplifică glicogenoliza (scindarea glucozei) şi măreşte nivelul glucozei în sânge. Este antagonistul insulinei, fapt ce argumentează contraindicaţia ei în diabetul zaharat. În asociere cu glucoza se foloseşte în asistenţa urgentă a comei hipoglicemice.

Formarea adenozinmonofosfatului în ţesutul adipos sub influenţa epinefrinei determină a doua acţiune specifică a preparatului nominalizat asupra proceselor metabolice – amplificarea lipolizei şi majorarea nivelului de acizi graşi liberi în sânge. Întrucât în procesul lipolizei se eliberează o cantitate mare de energie, creşte temperatura corpului şi sporeşte consumul de oxigen cu 29-30%. Hipertermia este favorizată de constricţia vaselor pielii.

Norepinefrina (Noradrenalina®), spre deosebire de epinefrină, manifestă acţiune vasoconstrictoare mai exprimată. De 1,5 ori mai mult, decât epinefrina, măreşte tonusul vascular şi tensiunea arterială. Acţiunea norepinefrinei asupra miocardului este neînsemnată. La nivelul musculaturii bronhiilor noradrenalina nu acţionează. Practic nu influenţează asupra proceselor metabolice. Preparatul se administrează numai intravenos, deoarece este posibilă necroza ţesuturilor.

Durata acţiunii epinefrinei şi norepinefrinei este mică şi la administrarea intravenoasă a preparatelor constituie doar câteva minute. Proprietăţile farmacologice de bază ale adrenomimeticelor mixte sunt prezentate în tab. 24.

Tabelul 24

Caracterizarea comparativă a efectelor epinefrinei şi norepinefrinei

Indice	***Epinefrina***	***Norepinefrina***
Cord:		
• frecvenţa contracţiilor	++	-
• volumul sistolic	++	++
• debitul cardiac	+++	0
• provocarea aritmiilor	++++	++
Circulaţia periferică:		
❑ rezistenţa periferică generală	-	++
❑ circulaţia cerebrală	+	-
❑ circulaţia musculară	++	-
❑ circulaţia în organele abdominale	++	0
❑ circulaţia coronariană	++	+
Tensiunea arterială:		
➢ sistolică	++++	++
➢ diastolică	0	++++

Notă: „ + " – mărirea indicilor menţionaţi;
„ - " - micşorarea indicilor menţionaţi;
„ 0 " - lipsa efectului.

Utilizările terapeutice ale preparatelor adrenomimetice

1. *Hipotonie de origine diversă* (colaps, şoc, supradozarea ganglioblocantelor, intoxicaţii însoţite de deprimarea centrului vasomotor). Efectul cel mai benefic şi sigur se obţine în perfuzia intravenoasă a soluţiilor de norepinefrină, fenilefrină clorhidrat. În lipsa condiţiilor pentru perfuzie intravenoasă (primul ajutor la locul incidentului), se recomandă injectarea intramusculară a fenilefrinei clorhidrat cu intervale de 40-60 min.

2. *Stop cardiac.* În acest caz, 0,5-0,7 ml de epinefrină (se recomandă de dizolvat în 8-10 ml soluţie izotonică de clorură de sodiu) se injectează cu ajutorul unui ac lung în cavitatea ventriculului stâng. Manifestarea efectului cardiostimulator este limitată de pericolul dezvoltării aritmiilor.

3. *Comă hipoglicemică* (epinefrina).

4. *Astm bronşic.* În perioada acutizărilor, terapia sistematică se realizează cu salbutamol, orciprenalină. Abolirea accesului se efectuează prin inhalaţia soluţiei de izoprenalină (cu ajutorul inhalatorului de buzunar), administrarea subcutanată a epinefrinei sau utilizarea fenoterolului.

5. *Afecţiuni inflamatorii ale mucoasei nazale, ochilor.*

6. *Pentru amplificarea anesteziei şi micşorarea acţiunii resorbtive şi toxice a anestezicelor locale* (epinefrina). Norepinefrina este contraindicată, deoarece produce necroză.

7. *Şoc anafilactic, edem angioneurotic şi alte reacţii alergice* (epinefrina).

Efectele adverse ale adrenomimeticelor sunt induse de acţiunea lor vasoconstrictoare pronunţată şi creşterea acută a tensiunii arteriale. Aceasta poate determina suprasolicitarea şi caşexia cordului, insuficienţă cardiacă acută cu dezvoltarea edemului pulmonar. La bolnavii cu ateroscleroză creşterea acută a tensiunii arteriale poate contribui la dezvoltarea ictusului cerebral.

Contraindicaţii. Boli cardiace, scleroza vaselor cerebrale şi coronariene, boala hipertonică, hipertireoză, diabet. Contraindicaţiile enumerate nu sunt absolute. În cazul când pe fundalul uneia din afecţiunile menţionate la bolnav survine hipotonia acută, adrenomimeticele pot fi utilizate sub controlul tensiunii arteriale.

Simpatomimeticele (adrenomimetice cu acţiune indirectă)

Acest grup neomogen este alcătuit din substanţe de tipul alcaloizilor efedrina şi cocaina cu particularităţi farmaco-toxicologice distincte (tab. 25).

Efedrina este un alcaloid din *Ephedra vulgaris* şi din alte plante, fiind cunoscută de câteva mii de ani în medicina tradiţională chineză şi de circa 70 de ani în medicina modernă. După structura chimică şi efectele farmacologice este similară epinefrinei, însă după mecanismul de acţiune diferă esenţial de ea. Efedrina are efecte alfa- şi beta-adrenergice directe şi, într-o măsură mai mare, îşi manifestă acţiunea prin eliberare de catecolamine din terminaţiile adrenergice. Astfel, activitatea efedrinei corelează cu rezervele mediatorilor din terminaţiile fibrelor adrenergice. În cazul epuizării rezervelor de mediator, rezultată din administrarea frecventă a efedrinei sau utilizarea simpatoliticelor, acţiunea efedrinei diminuează. Efedrina deprimă activitatea monoaminooxidazei, care inhibă inactivarea enzimatică a mediatorilor. După

activitate efedrina cedează cu mult epinefrinei, însă o depăşeşte printr-o acţiune treptată şi mai îndelungată (de la 1 până la 1,5 ore). Spre deosebire de epinefrină, efedrina este un compus mai stabil, nu se distruge la acţiunea sucului gastric şi păstrează activitatea sa după administrarea *per os*.

Efectele sale se manifestă prin creşterea frecvenţei cardiace, creşterea rezistenţei periferice şi mărirea tensiunii arteriale, dilatarea bronhiilor, inhibarea peristaltismului intestinal, midriază, contractarea musculaturii striate, creşterea nivelului de glucoză în sânge.

Efedrina traversează bariera hematoencefalică şi produce stimularea semnificativă a SNC. În doze mari provoacă agitaţie psihomotorie, de aceea se va evita utilizarea ei în a doua jumătate a zilei (dereglează somnul). La administrarea repetată a efedrinei este posibilă tahifilaxia (toleranţa rapidă), indusă de epuizarea tranzitorie a rezervelor de mediator în terminaţiile adrenergice. Efedrina, comparativ epinefrinei, se utilizează în tratamentul miasteniei, intoxicaţiei cu preparate halucinogene şi narcotice, în deprimarea SNC, enurezis nocturn (somnul devine sensibil). În tratamentul cu efedrină pot surveni: agitaţie psihomotorie, tremorul mâinilor, insomnie, palpitaţii, retenţia urinei, anorexie, creşterea tensiunii arteriale. Preparatul este contraindicat în tulburările somnului.

Un compus simpatoadrenergic (simpatomimetic), înrudit structural cu catecolaminele fiziologice, este dopamina.

Dopamina este precursorul metabolic al norepinefrinei şi epinefrinei, având însă receptori (dopaminergici) şi funcţii distincte. Compusul este utilizat ca medicament în situaţii clinice de urgenţă, datorită unor proprietăţi farmacodinamice, în special la nivel cardiovascular. Efectele dopaminei se datorează activării receptorilor dopaminergici periferici. Concentraţiile sanguine reduse de dopamină au afinitate iniţială pentru receptorii D_1, localizaţi în patul vascular mezenteric, renal şi coronar, cu efecte vasodilatatoare, creşterea fluxului renal, filtrării glomerulare şi excreţiei de sodiu. La concentraţii mai mari, dopamina are efect inotrop pozitiv, prin activarea receptorilor $beta_1$-adrenergici şi prin creşterea eliberării de noradrenalină. Totodată, la stimularea receptorilor D_2 presinaptici, eliberarea de noradrenalină descreşte.

Astfel, dopamina induce următoarele efecte cardiovasculare: creşterea contractilităţii miocardului (creşterea debitului cardiac), tahicardie moderată, creşterea tensiunii sistemice, mărirea moderată a tensiunii diastolice, lipsa influenţei asupra rezistenţei vasculare periferice în concentraţii joase sau moderate de dopamină, ameliorarea diurezei. La concentraţii mari, dopamina poate activa receptorii $alfa_1$-adrenergici cu vasoconstricţie consecutivă.

Principala indicaţie terapeutică a dopaminei este tratamentul stărilor de şoc, caracterizate prin debit cardiac scăzut şi funcţie renală compromisă (şoc cardiogen, hipovolemic, septic etc.).

Dopamina se administrează numai pe cale intravenoasă, în perfuzie. Pe durata tratamentului cu dopamină se necesită monitorizarea funcţiilor cardio-circulatorii şi renale.

Ibopamina este un preparat cardiotonic care stimulează receptorii dopaminergici şi beta-adrenergici. Exercită acţiune inotrop-pozitivă, creşte minut-volumul

cardiac. Aceasta contribuie la ameliorarea perfuziei renale şi manifestarea efectului diuretic. În doze terapeutice nu influenţează FCC şi TA. Se indică în insuficienţă cardiacă.

4.5. Adrenoblocantele (tab. 25)

Această clasă farmacoterapeutică include compuşi care blochează receptorii adrenergici, împiedicând acţiunea mediatorului (noradrenalinei) şi substanţelor adrenomimetice asupra lor.

Clasificarea preparatelor care inhibă sinapsele adrenergice

1. Adrenoblocante:

Preparate α-adrenoblocante:

- ***α_1, α_2- neselective:*** fentolamină, fenoxibenzamină, tolazolină, proroxan, dihidroergotamină, dihidroergotoxină, clorpromazină, levomepromazină, droperidol etc.;
- ***α_1 – selective:*** prazosină, terazosină, doxazosină, alturosină;
- ***α_2- selective:*** iohimbină, indoramină.

***Preparate β-adrenoblocante*:**

- **β_1, β_2-neselective:** propranolol, oxprenolol, pindolol, alprenolol, nadolol, sotalol, timolol etc.;
- **β_1 – selective:** talinolol, metoprolol, acebutolol, atenolol, nebivolol etc.;
- **- cu activitate simpatomimetică intrinsecă:** pindolol, oxprenolol, alprenolol, acebutolol;
- **- cu acţiune vasodilatatoare:** dilevalol, carteolol, pindolol, celiprolol, nebivolol.

***Preparate α-, β-adrenoblocante*:** labetalol, carvedilol, proxodalol.

2. Simpatolitice: rezerpină, guanetidină, bretiliu, metildopă.

Preparatele α-adrenoblocante

Blocarea α-adrenoreceptorilor contribuie la dilatarea vaselor sanguine şi scăderea tensiunii arteriale. Alfa-adrenoblocantele atenuează acţiunea unor astfel de substanţe ca norepinefrina, fenilefrina. Epinefrina pe fundalul α-adrenoblocantelor nu măreşte, dar micşorează tensiunea arterială datorită faptului că la blocarea α-adrenoreceptorilor se manifestă acţiunea stimulatoare a adrenalinei asupra β-adrenoreceptorilor, iar excitarea β_2-adrenoreceptorilor vaselor sanguine generează dilatarea lor şi scăderea tensiunii arteriale.

Fentolamina este derivat imidazolinic cu afinitate atât asupra receptorilor alfa$_1$, cât şi alfa$_2$-adrenergici. Efectele adverse sunt reprezentate de: hipotensiune, tahicardie, aritmii cardiace, crize ischemice.

Fenoxibenzamina dilată vasele sanguine. Se indică pentru scăderea TA şi în afecţiunile însoţite de dereglarea circulaţiei sanguine (spre exemplu, boala Raynaud sau combustii). Reacţiile adverse posibile: ameţeli şi tahicardie.

Tolazolina este un vasodilatator arteriolar şi capilar cu efect relativ slab (acţionează musculotrop şi prin blocarea receptorilor adrenergici); are şi acţiune stimulan-

tă adrenergică, parasimpatomimetică şi histaminică. Se utilizează în boli vasculare funcţionale sau organice cu insuficienţă circulatorie (boala Raynaud, acrocianoză, ateroscleroză obliterantă, pentru prevenirea gangrenei etc.).

Proroxanul clorhidrat (Piroxanul®), concomitent cu proprietăţile farmacologice, caracteristice α-adrenoblocantelor, manifestă efect sedativ, antipruriginos, somnifer. Se utilizează profilactic în caz de cinetoze (rău de mişcare) şi, de asemenea, în caz de dermatoze alergice, insomnie.

Alcaloizii de ergot fac parte din primii compuşi semisintetici larg utilizaţi pentru efectele lor alfa-adrenoblocante adrenergice. Această grupă include: ergotamina, dihidroergotoxina şi dihidroergotamina.

Ergotamina are efect vasoconstrictor cu acţiune directă pe muşchii netezi arteriolari. Acţiunea adrenoblocantă se manifestă la doze mai mari. Exercită acţiune ocitocică puternică, durabilă, mai ales, pe uterul gravid. Asupra SNC manifestă efect sedativ central.

Indicaţiile terapeutice ale alcaloizilor din ergot vizează stimularea contractilităţii uterine postpartum (ergometrina), tratamentul migrenei şi hipotensiunii ortostatice.

Dihidroergotoxina scade rezistenţa vasculară, creşte fluxul sanguin cerebral, retinian, în extremităţi. Se întrebuinţează în insuficienţă circulatorie cerebrală, accidente cerebrale, retinopatii vasculare, tulburări vasculare periferice, tulburări vasomotorii (boala Raynaud).

Prazosina (Minipres®), blocând α_1-adrenoreceptorii, diminuează eficient tensiunea arterială în boala hipertonică şi într-o măsură mai mică, decât fentolamina, provoacă tahicardie.

Terazosina este un alfa$_1$-adrenoblocant selectiv utilizat în tratamentul hiperplaziei benigne a prostatei. De asemenea, reduce TA, fapt ce argumentează utilizarea lui cu predelecţie la bărbaţii cu hipertensiune şi hiperplazie benignă a prostatei.

Cele mai frecvente reacţii adverse sunt: vertij, slăbiciune, cefalee, constipaţie, anorexie şi reacţii alergice.

Doxazosina blochează alfa$_1$-adrenoreceptorii şi relaxează musculatura netedă a vaselor (vasodilataţie) cu scăderea rezistenţei vasculare periferice şi a TA. Se utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale şi hiperplaziei benigne a prostatei.

Iohimbina ameliorează funcţia erectilă, stimulează potenţa. Blochează selectiv alfa$_2$-adrenoreceptorii centrali şi periferici. Măreşte dispoziţia. Exercită efect antidiuretic. Se foloseşte în impotenţa psihogenă şi funcţională.

Utilizările terapeutice ale α-adrenoblocantelor

1. Afecţiunile vaselor periferice (endarteriita, boala Raynaud) şi, de asemenea, un şir de tulburări trofice (ulcere lent cicatrizante la nivelul gambei, escare, combustii).
2. Drept indicaţie specifică pentru utilizarea lor prezintă feocromocitomul – tumoare hormonal activă a stratului medular al suprarenalelor. Pentru această boală sunt caracteristice simptomele secreţiei excedentare a adrenalinei (creşterea bruscă a tensiunii arteriale, accese de tahicardie). Întrucât în geneza crizelor (spre deosebire de cele hipertonice) participă adrenalina,

α-adrenoblocantele servesc pentru tratamentul şi diagnosticul feocromocitomului.

3. Boala hipertonică.

Efecte adverse. Tahicardie, vertij, rinită (tumefierea mucoasei ca rezultat al dilatării vaselor), colaps ortostatic, tulburări de ritm cardiac, fenomene dispeptice.

Contraindicaţii. Modificări organice la nivelul cordului şi vaselor.

Preparatele β-adrenoblocante

Antagoniştii receptorilor beta-adrenergici (β-blocantele adrenergice) reprezintă un mare progres în terapia medicamentoasă a afecţiunilor cardiovasculare majore: hipertensiunea, cardiopatia ischemică şi aritmiile cardiace.

Primii compuşi sintetizaţi, care posedă astfel de proprietăţi, au fost diclorizoproterenolul şi propetanolul, care nu au îndeplinit exigenţele terapeutice. Imediat după acestea a apărut propranololul, compus cu proprietăţi β-blocante, fără efecte de tip agonist şi care rămâne prototipul şi referinţa pentru alţi compuşi sintetizaţi ulterior.

β-adrenoblocantele sunt preparate care blochează selectiv β-adrenoreceptorii cordului, vaselor, bronhiilor şi altor organe. Preparatele, care blochează selectiv β_1-adrenoreceptorii, se numesc **cardioselective.**

Farmacodinamia. β-adrenoblocantele se caracterizează prin trei tipuri de acţiune – antianginoasă, antiaritmică şi hipotensivă.

1. Acţiunea antianginoasă se datorează înlăturării efectelor inotrope şi cronotrope pozitive ale catecolaminelor (diminuarea forţei şi frecvenţei contracţiilor cardiace), ceea ce contribuie la reducerea necesităţii miocardului în oxigen. Concomitent, preparatele nominalizate blochează efectele metabolice ale catecolaminelor (amplificarea proceselor de glicogenoliză, lipoliză, metabolismului alcalin), fapt care, la rândul său, favorizează acţiunea antianginoasă, întrucât reducerea rezervelor energetice ale miocardului şi redistribuirea circulaţiei coronariene are loc în avantajul focarului ischemizat.
2. Acţiunea antiaritmică rezultă din diminuarea excitabilităţii şi automatismului sistemului de conducere a cordului, deoarece preparatele blochează β-receptorii nodului sinusal.
3. Efectul hipotensiv este indus de micşorarea debitului cardiac şi activităţii sistemului renin-angiotensină. Sub influenţa β-adrenoblocantelor rezistenţa vasculară periferică poate să se mărească reflector datorită reducerii debitului cardiac.

Preparatele β-adrenoblocante influenţează nu numai asupra sistemului cardiovascular, dar şi la nivelul altor organe. Astfel, preparatele pot deregla concentrarea atenţiei în timpul conducerii autovehiculelor, exercitând acţiune deprimantă asupra SNC; pot manifesta influenţă stimulatoare asupra miometrului şi bronhiilor.

Propranololul (Anaprilina[R], Obzidan[R]) blochează atât β_1-, cât şi β_2-adrenoreceptorii. Blocând β_1-adrenoreceptorii, propranololul atenuează şi reduce frecvenţa contracţiilor cardiace, diminuează necesitatea miocardului în oxigen, reduce automatismul cordului. La utilizarea sistematică preparatul scade tensiunea arterială. Propranololul iniţial măreşte tonusul vaselor sanguine (blocarea

β-adrenoreceptorilor). Din aceste considerente, în primele zile de administrare a preparatului, tensiunea arterială poate să nu se modifice. Totodată, în cadrul utilizării ulterioare a preparatului vasele sanguine se dilată (reacția vaselor la diminuarea îndelungată a debitului cardiac) și tensiunea arterială scade. Propranololul micșorează eliminarea reninei de rinichi (blocarea β_2-adrenoreceptorilor).

Oxprenololul inhibă competitiv și reversibil receptorii beta-adrenergici, protejând astfel sistemul cardiovascular contra stimulărilor adrenergice exagerate. Oxprenololul scade tensiunea arterială crescută și moderează creșterea acesteia în stări de stres fizic sau psihic. Efectul antihipertensiv apare la câteva zile și devine optim după 2-3 săptămâni de tratament. Produsul nu provoacă hipotensiune ortostatică și modifică puțin tensiunea arterială la normotensivi. Reduce intensitatea și gravitatea crizelor anginoase prin diminuarea necesității de oxigen și creșterea toleranței la efort a miocardului. Oxprenololul posedă o acțiune adrenomimetică intrinsecă care reduce riscul apariției insuficienței cardiace, bronhospasmului sau tulburărilor circulatorii periferice.

Timololul este un β-blocant neselectiv. Este utilizat preferențial în tratamentul glaucomului. Concomitent se prescrie și în tratamentul hipertensiunii arteriale și anginei pectorale.

Preparatele β-adrenoblocante cardioselective

Atenololul manifestă efecte antianginoase, hipotensive și antiaritmice. Reduce excitabilitatea miocardului. Exercită influență mai puțin exprimată asupra musculaturii netede a bronhiilor și arteriilor periferice, comparativ cu β-adrenoblocantele neselective.

Acebutololul este similar acțiunii atenololului. Practic nu influențează asupra metabolismului glucidic și lipidic.

Talinololul (Cordanum®) nu induce bronhospasm. Celelalte efecte sunt similare celor produse de atenolol. E necesar de utilizat cu precauție în perioada sarcinii (administrarea formei injectabile a preparatului este indezirabilă ca urmare a posibilității acțiunii embriotoxice a solventului – propilenglicol).

Metoprololul – blocant al receptorilor $beta_1$ (cardioselectiv), fără activitate beta-stimulatoare și efect de stabilizare a membranei, un beta-blocant potrivit pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, anginei pectorale, aritmiilor cardiace, infarctului miocardic, afecțiunilor cardiace funcționale însoțite de palpitații; de asemenea, este indicat pentru tratamentul profilactic al migrenei.

Activitate simpatomimetică intrinsecă *(parțial agonistă).* Efectul agonist este dependent de tonusul simpatic existent înaintea administrării medicamentului, adică frecvența cardiacă este crescută când tonusul simpatic este scăzut și scade frecvența (bradicardie) când tonusul este crescut. *Exemple:* acebutolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol.

Dilevalolul, Celiprololul, Nebivololul sunt beta-blocante cardioselective de generația a III-a cu proprietăți vasodilatatoare datorită relaxării tonusului vascular. Se utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale moderate și severe, anginei pectorale.

Labetalolul – un compus cu efecte α_1-blocante și β-blocante adrenergice

neselective. Blocarea β-receptorilor este de 5-10 ori mai intensă decât blocarea α_1-receptorilor. Concomitent cu utilizările terapeutice ale β-blocantelor, descrise mai sus, se indică pentru tratamentul crizei hipertensive.

Carvedilolul este un medicament alfa- şi beta-blocant. Se utilizează în hipertensiune arterială esenţială, cardiopatie ischemică şi în tratamentul insuficienţei cardiace cronice.

Proxodalolul blochează neselectiv alfa- şi beta-adrenoreceptorii. Dilată vasele sanguine, reduce rezistenţa vasculară periferică şi debitul cardiac. La utilizarea topică în sacul conjunctival reduce tensiunea intraoculară (scade volumul umorii apoase). Se utilizează în hipertensiune arterială, puseuri hipertensive, angină pectorală, aritmii, glaucom.

Utilizările terapeutice ale β-adrenoblocantelor. Angina pectorală (de repaus, de efort), aritmii (în deosebi tahicardia sinusală), boala hipertonică (în stadiul iniţial).

Contraindicaţii. Insuficienţa cardiacă, dereglarea conductibilităţii atrioventriculare, spasmele vaselor periferice, astm bronşic.

4.6. Simpatoliticele (tab. 25)

Această clasă de preparate blochează inervaţia simpatică la nivelul terminaţiilor postganglionare (adrenergice). Spre deosebire de preparatele adrenoblocante, simpatoliticele nu influenţează asupra adrenoreceptorilor şi nu diminuează acţiunea substanţelor adrenomimetice, din contra, amplifică acţiunea lor.

Mecanismul blocării terminaţiilor nervoase a fibrelor adrenergice la diverse simpatolitice poate fi neunivoc, însă rezultatul final al acţiunii preparatelor în cauză este similar: reduc eliminarea mediatorilor de către terminaţiile nervoase adrenergice. Simpatoliticele înlătură influenţa stimulatoare a inervaţiei simpatice la nivelul cordului şi vaselor sanguine – survine bradicardie, micşorarea frecvenţei contracţiilor cardiace, dilatarea vaselor sanguine şi scăderea tensiunii arteriale.

Rezerpina este un alcaloid dintr-o plantă indiană *Rauwolfia serpentina.* Rezerpina posedă capacitatea de a se acumula în membrana veziculelor din terminaţiile fibrelor adrenergice. Preparatul întrerupe legătura ATP-ului cu noradrenalina şi formează complexe cu ATP-ul. Preparatul nominalizat deregleazǎ procesul de depozitare a noradrenalinei în vezicule, inhibă recaptarea catecolaminelor şi, de asemenea, deregleazǎ sinteza lor. Ca rezultat, diminuează conţinutul noradrenalinei în terminaţiile fibrelor adrenergice, inducând tulburarea transmisiei excitaţiei în sinapsele adrenergice.

Rezerpina străbate uşor bariera hematoencefalică şi reduce conţinutul noradrenalinei în SNC. Aceasta determină acţiunea sedativă şi moderat antipsihotică a preparatului. Din aceste considerente, rezerpina se atribuie şi grupei farmacologice de preparate antipsihotice (neuroleptice). Rezerpina favorizează somnul. Amplifică acţiunea preparatelor halucinogene şi narcotice. Inhibă neînsemnat respiraţia, scade temperatura corpului.

Efectul hipotensiv al rezerpinei rezultă din acţiunea ei periferică (simpatolitică). Tensiunea arterială la utilizarea rezerpinei scade lent (efectul maxim se constată peste câteva zile). Hipotensiunea la administrarea îndelungată a rezerpinei se

datorește reducerii rezistenței vasculare periferice și deprimării reflexelor presorii. Inhibiția de către rezerpină a inervației adrenergice contribuie la prevalența efectelor colinergice. Ultima se manifestă prin bradicardie, creșterea secreției și activității motorii a tractului gastrointestinal, mioză.

Metildopa (Aldomet[R]*, Dopegit*[R]*)* penetrează prin bariera hematoencefalică în SNC, unde ca rezultat al decarboxilării se transformă în α-metilnoradrenalină (mediator fals). Ultimul prezintă stimulator activ al α-adrenoreceptorilor centrali. Metildopa deregleză, de asemenea, biosinteza catecolaminelor, reduce concentrația noradrenalinei, înlăturând-o din terminațiile nervoase. Totodată, însuși mediatorul fals se conjugă cu α_1- adrenoreceptorii mușchilor netezi ai vaselor, ceea ce diminuează efectul presor al noradrenalinei. Ca rezultat al concurenței menționate se atenuează acțiunea vazoconstrictoare și scade tensiunea arterială. Efectul hipotensiv apare peste 4-6 ore și durează 2 zile.

Metildopa micșorează frecvența contracțiilor cardiace, ameliorează circulația renală, amplifică diureza, manifestă efect sedativ, potențează acțiunea halucinogenelor și neurolepticelor. În cadrul utilizării preparatului pot surveni: somnolență, depresie, leucopenie, dereglarea funcției hepatice. Utilizarea de preferință a simpatoliticelor prezintă hipertensiunea arterială esențială.

Efecte adverse. Somnolență, depresie, rinită, amplificarea secreției gastrice, creșterea motilității tractului gastrointestinal (spasmul gastric și intestinal, diaree).

Contraindicații. Ulcer gastrointestinal, afecțiuni hepatice și renale, boli organice ale sistemului cardiovascular, sarcina, stări depresive.

Bretiliul contribuie la eliberarea noradrenalinei în terminațiile nervoase periferice adrenergice cu blocarea ulterioară a acestui proces. Aceasta duce la reducerea tahicardiei ventriculare. Scade TA. Este un preparat antiaritmic și se utilizează preponderent în aritmii ventriculare.

Tabelul 25

Preparatele medicamentoase cu influență asupra sistemului adrenergic

Denumirea preparatului	*Prezentare*	*Mod de administrare*
Adrenomimetice		
Epinefrină clorhidrat (*Epinephrinum hydrochloridum*)	Fiole, sol. 0,1%-1 ml Flacoane, sol. 0,1%-10 ml (pentru utilizare externă)	Subcutanat, intramuscular, câte 0,0003-0,00075 g (0,3-0,75 ml). În cavitatea conjunctivală, câte 1-2 picături de soluție de 1-2%
Norepinefrină hidrotartrat (*Norepinephrini hydrotartras*)	Fiole, sol. 0,2%-1 ml	Intravenos (perfuzie) câte 0,004-0,008 g (2-4 ml), dizolvând în 1000 ml soluție glucoză de 5%
Fenilefrină (*Phenylephrinum*)	Pulbere Fiole, sol. 1%-1 ml Picături oftalmice, sol. 1-2%	*Per os*, câte 0,01-0,025 g Subcutanat, intramuscular, câte 0,003-0,005 g (0,3-0,5 ml). Intravenos, câte 0,001-0,003g (0,1-0,3 ml) În cavitatea conjunctivală, câte 2-3 picături de soluție de 1-2%

Nafazolină *(Naphazolinum)*	Flacoane, sol. 0,1%, 0,05%- 10 ml	În cavitatea nazală, câte 1-2 picături soluție de 0,05-0,1%
Xilometazolină *(Xylomethazolinum)*	Picături nazale în flacoane, sol. 0,05% și 0,1% - 10 ml. Spray nazal, sol. 0,05% și 0,1% - 10 ml	Câte 2-3 picături sau 1-3 puffuri la fiecare 8-10 ore
Salbutamol *(Salbutamolum)*	Comprimate, 0,002 g Flacoane, 10 ml	*Per os*, câte 0,002 g Aerosol (1 inhalație – 0,0001 g)
Fenoterol *(Phenoterolum)*	Aerosol, sol. 0,1%-20 ml Comprimate, 5 mg Sol.perfuzabilă, 0,5 mg/10 ml în fiole	Câte 1-2 doze de 4 ori pe zi. Câte 1 comprimat de 4-8 ori pe zi
Simpatomimetice		
Efedrină clorhidrat *(Ephedrini hydrochloridum)*	Pulbere, Comprimate, 0,025 g Fiole, sol. 5%-1 ml Flacoane, sol. 2-3%-10 ml	*Per os*, subcutanat, intramuscular, intravenos, câte 0,025 g (2,5 ml) În cavitatea nazală, 1-2 picături soluție de 2-3%
Dopamină clorhidrat *(Dopamini hydrochloridum)*	Fiole, sol. 1%-5 ml	Intravenos (perfuzie) cu viteza de 100-250 mcg/min
Adrenoblocante		
Prazosină *(Prazosinum)*	Comprimate, 0,001; 0,002; 0,0005 g	*Per os*, câte 0,0005-0,002 g
Piroxan *(Pyrroxanum)*	Comprimate, 0,015 g Fiole, sol. 1%-1ml	Peroral și parenteral, câte 0,015-0,03 g (1,5-3 ml)
Propranolol *(Propranololum)*	Comprimate, 0,01; 0,04 g Fiole, sol. 0,1%-1ml	*Per os*, câte 0,01-0,04 g Intravenos, câte 0,001 g (1 ml)
Acebutolol *(Acebutololum)*	Comprimate, 0,2; 0,4 g Soluție injectabilă (1ml-0,005 g)	Peroral, parenteral, câte 0,2-0,4 g
Atenolol *(Atenololum)*	Comprimate, 0,025; 0,05; 0,01g	*Per os*, câte 0,025-0,05 g
Talinolol *(Talinololum)*	Draje, 0,05g	*Per os*, câte 0,05-0,1 g
Metoprolol *(Metoprololum)*	Comprimate, 0,05; 0,1g Fiole, sol. 0,1%-5 ml	*Per os*, câte 0,05-0,1 g Intravenos, câte 5 mg.
Simpatolitice		
Rezerpină *(Reserpinum)*	Pulbere, Comprimate, 0,0001; 0,00025 g	*Per os*, câte 0,00005-0,0001 g
Metildopa *(Methyldopha)*	Comprimate, 0,25 g	*Per os*, câte 0,25 g

Capitolul V. PREPARATELE MEDICAMENTOASE CU INFLUENȚĂ ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

SNC reglează funcțiile vegetative, somatice, senzitive și motorii. Sistemul nervos integrează organismul în mediu și reglează funcțiile organelor. El coordonează activitatea organismului. Unitatea funcțională a sistemului nervos este reflexul realizat prin neuroni (fig. 5).

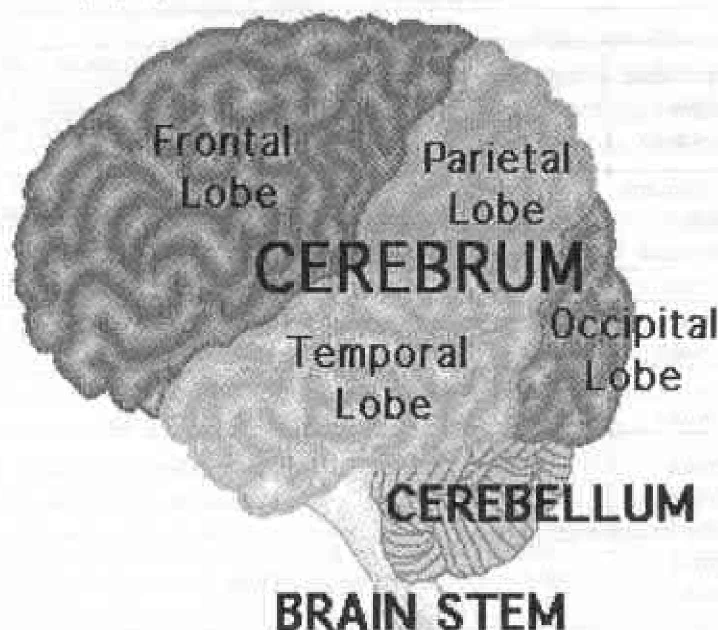


Fig 5. *Structura lobulară a emisferilor cerebrale*

Măduva spinării are funcție de centru reflex prin substanța cenușie și de conducere prin substanța albă. Reflexele medulare sunt somatice și vegetative. Conducerea impulsurilor prin măduva spinării este realizată prin căi ascendente senzitive și căi descendente motorii. Tractul piramidal constituie calea motorie principală, dar există și căi motorii extrapiramidale. Substanța cenușie conține centrul reflexelor spinale cu porțiunea aferentă și cea deferentă. Substanța albă conține căi de conducere centripete și centrifuge.

Trunchiul cerebral este alcătuit din: bulb, puntea lui Varolio și mezencefal. De la trunchiul cerebral se desprind colaterale care formează formațiunea reticulată a trunchiului cerebral.

Bulbul are rolul de a conduce impulsuri ascendente și descendente și, este centrul nervos al unor funcții importante. În bulb se află: centrul deglutiției, centrul

vomei, centrul salivar inferior, centrul respirator, centrul cardiomotor, centrul vasomotor în care se închid reflexele depresoare sinocarotidiene.

Protuberanța (puntea lui Varolio) este situată între bulb și mezencefal și are funcție de conducere și de centru reflex.

Reflexele protuberanței. Datorită conexiunilor aferente și eferente, în protuberanță se închid o serie de reflexe importante, unele având caracter de apărare și orientare ca reflexul lacrimal, cornean, auditiv.

Mezencefalul, situat între punte și diencefal, este alcătuit din pedunculii cerebrali și tuberculii cvadrigemeni. Intervine în integrarea reflexă a activității motorii. În mezencefal se deschid reflexele de acomodare la lumină (fotomotor) și la distanță.

Diencefalul (creierul mare), situat între mezencefal și emisferele cerebrale, este alcătuit din talamus și hipotalamus.

Talamusul are funcția principală de stație de releu a impulsurilor senzitivo-senzoriale (de tact, de presiune, de durere, de temperatură, propriceptive) cu excepția celei olfactive.

Hipotalamusul este centrul vegetativ și de integrare al activității neuronale. Participă și la reacțiile emoționale alături de sistemul limbic, paleocortex și neocortex.

Cerebelul (creierul mic) controlează activitatea motorie, informând aria motorie corticală asupra tonusului și poziției membrelor, asupra execuției mișcărilor voluntare inițiate de cortexul cerebral motor.

Telencefalul are două emisfere și cuprinde nucleii bazali și corpii striați.

Sistemul extrapiramidal al nucleilor bazali. Nucleii bazali cuprind o serie de mase cenușii în care sunt incluse atât formațiuni ale telencefaloice, nucleul caudat, putamen, *globus palidus* sau diencefalice și mezencefalice. Sistemul extrapiramidal corticostrionigral intervine în adaptarea motorie a organismului.

Afectarea sistemului extrapiramidal striat produce rigiditate musculară a extensorilor și a flexorilor.

Scoarța cerebrală este cel mai important segment al SNC; aici converg căile aferente senzoriale și de aici pornesc impulsuri care comandă activitatea motorie de relație. Are rol predominant în elaborarea unor procese psihice complexe (rațiune, memorie, gândire).

Sistemul limbic este alcătuit din alocortex, paleocortex, juxtacortex și formațiuni subcorticale.

Scoarța cerebrală este situată în două emisfere și este împărțită prin șanțuri. Anatomic este divizată în patru lobi: frontal, parietal, occipital, temporal cu o serie de arii: senzitivă, auditivă, vizuală, motorie.

Mediatorii

Acetilcolina realizează transmisia în sistemul nervos parasimpatic, la nivelul sinapselor neuroefectoare somatomotorii, la nivelul sinapselor interganglionare simpatice și parasimpatice, la nivelul unor sinapse colinergice în SNC.

Amine biogene: adrenalina, noradrenalina, dopamina. Aceste catecolamine realizează transmisia în sistemul nervos simpatic (sinapse neuro-efectoare simpatice, precum și la nivelul unor sinapse adrenergice în SNC).

Adrenalina este un neuromediator central, precum și hormon secretat de măduva suprarenalei (alături de noradrenalină).

Noradrenalina este un neuromediator central (mai ales în anumite arii hipotalamice şi în *locus coeruleus*) şi periferic.

Dopamina este un neuromediator care acţionează predominant central la nivelul sistemului mezocortical-mezolimbic al hipotalamusului, mezencefalului, al substanţei negre, iar în periferic la nivel renal şi gastrointestinal.

GABA are atât funcţie inhibitoare asupra SNC, cat şi neuromodulatoare negativă asupra altor transmisii (inhibă eliberarea catecolaminelor).

Glicina, beta-alanina şi taurina sunt neurotransmiţători cu rol inhibitor care se găsesc în concentraţii mari la nivelul maduvei spinării, bulbului, emisferelor cerebrale, diencefalului şi cerebelului.

Acidul glutamic şi acidul aspartic sunt aminoacizi excitatori.

Serotonina se găseşte atât la periferia sistemului nervos, cât şi la nivel central, având efect antimigrenos, antidepresiv, emetic, psihomimetic. Este implicată în apariţia somnului lent.

Histamina este un neuromediator în sinapse histaminergice centrale, dar este implicată şi în periferie, fiind o substanţă tisular activă (autacoid) cu un rol important în etiopatogenia reacţiilor imunoalergice şi a proceselor inflamatorii.

Majoritatea covârşitoare a substanţelor medicamentoase (dacă penetrează bariera hematoencefalică) exercită acţiune diversă asupra SNC. Deseori acţiunea centrală are repercursiuni nedorite. Preparatele, care exercită acţiune benefică la nivelul SNC şi pot fi utilizate în practica neurologică, constituie un grup farmacologic separat denumit „substanţele care influenţează funcţiile SNC".

Elucidarea mecanismului de acţiune a medicamentelor din grupul dat este dificilă deoarece în diverse zone ale creierului transmisia excitaţiei nervoase este asigurată de mediatori multipli: acetilcolina, noradrenalina, adrenalina, dopamina, serotonina, acidul gama-aminobutiric (GABA), histamina etc.

Rezultanta acţiunii neurotropelor se poate manifesta atât prin inhibiţia, cât şi prin stimularea funcţiilor SNC. În baza acestui criteriu este prezentată următoarea clasificare:

A. Inhibitorii funcţiei SNC

1. Narcoticele
2. Alcoolul etilic
3. Hipnoticele
4. Antiepilepticele
5. Antiparkinsonienele
6. Analgezicele
7. Antipsihoticele (neurolopeticele)
8. Anxioliticele (tranchilizantele)
9. Sărurile de litiu
10. Sedativele

B. Stimulatorii funcţiei SNC

1. Stimulantele psihomotorii
2. Nootropele
3. Actoprotectoarele
4. Adaptogenele
5. Antidepresivele
6. Analepticele

INHIBITORII FUNCȚIEI SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

5.1. Anestezicele generale

Sunt un grup complex de substanțe medicamentoase, cu efecte deprimante asupra sistemului nervos central care generează starea de narcoză.

Prin definiție, narcoza reprezintă o suspendare completă și reversibilă a funcțiilor sistemului nervos central. Ea se exprimă prin somn narcotic din care bolnavul nu poate fi temporar trezit, analgezie, dispariția reflectivității și relaxarea musculaturii striate.

Acțiunea narcoticelor se realizează la nivelul axului cerebrospinal, deprimarea începând cu zonele din sistemul nervos central cele mai evoluate (etajul cortical) și continuând cu etajele subcorticale; funcțiile vitale, controlate de centrii bulbari sunt ultimele influențate. În final, apare o abolire completă a funcțiilor SNC, care se menține în cursul administrării narcoticului.

Succesiunea de fenomene care apar după administrarea anestezicelor generale (eterul etilic) se împarte în mai multe perioade sau stadii. Acestea sunt importante pentru a cunoaște profunzimea narcozei, pentru a stabili momentul optim pentru declanșarea actului chirurgical și, de asemenea, pentru a preveni apariția unor incidente nedorite în cursul actului anestezic.

Narcoza se desfășoară pe parcursul următoarelor perioade și faze:

- ***perioada de inducție*** se caracterizează prin analgezie, amnezie, respirații neregulate, fenomene excitatorii, generate de suprimarea unor mecanisme inhibitoare (deprimarea celulelor Golgi și a altor neuroni cu funcții inhibitoare).

Perioada de inducție poate fi subîmpărțită în două faze:

- ❑ *faza de analgezie inițială (de beție):* se manifestă prin diminuarea progresivă a stării de conștiință, bolnavul rămânând prezent în mediu, scăderea sensibilității dureroase, amnezie. Percepția senzorială este păstrată. Pe parcursul acestei faze pot apare halucinații, euforie, vise;
- ❑ *faza de excitație:* începe odată cu pierderea cunoștinței. Pe parcursul acestei faze apar fenomene de excitație psihomotorie, tonus muscular crescut, respirație rapidă și neregulată, tahicardie, creșterea neînsemnată a tensiunii arteriale, midriază moderată.

- ***perioada de anestezie generală*** se distinge prin somn narcotic (din care bolnavul nu poate fi temporar trezit), analgezie, abolirea percepțiilor senzoriale și, în grade diferite, relaxarea musculaturii striate. Această perioadă prezintă, la rândul său, trei faze:

- ❑ *faza de somn narcotic superficial:* se înregistrează analgezie, tonus muscular crescut, dispariția reflexului de clipire, diminuarea reflexului faringian, laringian și peritoneal, midriază discretă;
- ❑ *faza de somn narcotic profund:* se constată dispariția treptată a reflexelor, relaxarea musculaturii striate, scăderea frecvenței și creșterea amplitudinii mișcărilor respiratorii, scăderea moderată a tensiunii arteriale, normalizarea diametrului pupilar;
- ❑ *faza de alarmă:* se exprimă prin deprimarea marcată a respirației, ca ur-

mare a paraliziei musculaturii respiratorii, scăderea periculoasă a tensiunii arteriale şi dispariţia reflexului pupilar fotomotor.

- **perioada toxică** - apare abolirea respiraţiei spontane, colaps, stop cardiac, midriază fixă şi exitus.

Această împărţire a narcozei în perioade şi faze este caracteristică eterului etilic şi poate fi cu greu aplicată substanţelor narcotice moderne, care sunt mult mai active şi la care perioadele şi fazele narcozei se desfăşoară mult mai rapid, suprapunându-se unele cu celelalte.

Clasificarea anestezicelor generale

1. Anestezice generale inhalatorii:

1.1. Lichide volatile: halotan (Ftorotan[R]), enfluran (Etran[R]), izofluran (Foran[R]), metoxifluran, eter pentru narcoză (eter dietilic);

1.2. Substanţe gazoase: protoxid de azot.

- Hidrocarburi nesaturate: etilenă, acetilenă.
- Hidrocarburi ciclice: ciclopropan.

2. Anestezice generale intravenoase:

2.1. Barbituricele: tiopental de sodiu, hexobarbital de sodiu, metohexital;

2.2. Derivaţii eugenolului: propanidid;

2.3. Derivaţii fenciclidinei: ketamină;

2.4. Substanţe sterolitice: hidroxidionă succinat;

2.5. Benzodiazepinele: diazepam, lorazepam, midazolam;

2.6. Opioidele: morfină clorhidrat, fentanil, sufentanil, talamonal, alfentanil;

2.7. Agoniştii GABA: oxibutirat de sodiu;

2.8. Derivaţii de imidazol: etomidat;

2.9. Derivat de diizopropilfenil: propofol.

Anestezicele generale inhalatorii

Faţă de preparatele anestezice sunt înaintate următoarele cerinţe: inducerea rapidă a narcozei în lipsa stadiului de excitare, profunzime suficientă, dirijabilitate satisfăcătoare, lipsa efectelor indezirabile, preţ accesibil.

Caracteristica calitativă a inofensivităţii preparatelor anestezice este *diapazonul anestezic* – diapazonul între concentraţia minimală, în care preparatul provoacă anestezie, şi concentraţia lui toxică minimă, în care survine deprimarea centrelor de importanţă vitală. Nivelul majorat al acestui indice relevă inofensivitatea preparatului.

La inspiraţia substanţelor pentru anestezie inhalatorie, preparatele, prin difuziune simplă, pătrund din pulmoni în sânge. Absorbţia preparatului depinde de concentraţia lui în aer, volumul şi frecvenţa respiratorie, permeabilitatea alveolelor, solubilitatea substanţei anestezice în sânge şi ţesuturi. Majoritatea preparatelor pentru anestezie inhalatorie se distribuie uniform în organism, se elimină prin pulmoni sub formă neschimbată.

Eterul dietilic posedă activitate anestezică exprimată, toxicitate mică, diapazon anestezic vast, însă mai dificil de dirijat comparativ cu preparatele fluorului sau cele gazoase.

La folosirea eterului sunt distincte toate stadiile narcozei. Stadiul de analgezie se caracterizează prin inhibiția sensibilității algice, păstrarea conștiinței, însă dereglarea orientației. Faza de excitare are o durată de 10-20 de minute. Se constată excitare verbalo-motorie, midriază, accelerarea respirației, tahicardie, tuse, hipersecreția glandelor salivare și bronhiale, e posibilă voma, apneea, stopul cardiac.

Pentru stadiul anesteziei chirurgicale este caracteristică pierderea conștiinței, lipsa sensibilității algice, areflexie. Se constată mioză, bradicardie, stabilizarea TA, relaxarea musculaturii striate. Eterul potențează și prelungește acțiunea preparatelor antidepolarizante curariforme. Funcția renală se inhibă, este posibilă albuminuria, dezvoltarea acidozei.

Trezirea postanestezică este îndelungată (în decurs de 30 de minute), pentru restabilirea funcției cerebrale fiind necesare câteva ore. Este posibilă voma, dezvoltarea bronhopneumoniei induse de acțiunea iritantă a eterului asupra mucoasei căilor respiratorii.

La supradozarea preparatului apare perioada toxică în care are loc abolirea respirației spontane și deprimarea centrului vasomotor, survine asfixia, insuficiența cardiovasculară. Dacă nu se întreprind măsurile corespunzătoare, bolnavul poate muri.

La ora actuală eterul etilic este puțin utilizat din cauza complicațiilor severe.

Halotanul (Ftorotan®) se caracterizează prin activitate anestezică înaltă (de 3-4 ori depășește eterul). Anestezia survine rapid (peste 3-5 minute), cu faza de excitare scurtă, ușor dirijabilă. Revenirea din anestezie are loc în 5-10 minute, diapazonul anestezic este mare. Preparatul relaxează musculatura striată mai puțin decât eterul. Provoacă bradicardie, micșorează tensiunea arterială. Sunt posibile aritmiile cardiace induse de influența directă a halotanului asupra miocardului și sensibilizării lui față de adrenalină. Din aceste considerente, administrarea α și β-adrenomimeticelor în anestezia cu halotan este contraindicată. Preparatul deprimă secreția glandelor bronșice și gastrice. Circa 20% din halotan se supune biotransformării în organism.

Metoxifluranul (Pentran), eter halogenat, este un anestezic foarte activ. Se administrează pentru aprofundarea narcozei. Provoacă relaxare musculară bună, nu relaxează uterul, scade tensiunea arterială, deprimă miocardul, sensibilizându-l la catecolamine. Inhibă progresiv respirația. Este nefrotoxic din cauza fluorurii care se formează la metabolizarea preparatului.

Izofluranul și enfluranul după proprietățile farmacologice sunt similare halotanului, însă sensibilizarea miocardului față de catecolamine este mai redusă și relaxarea musculaturii striate mai puternică.

Protoxidul de azot prezintă substanță gazoasă practic netoxică. Nu posedă acțiune iritantă și nu provoacă efecte adverse. Dezavantajul principal îl constituie activitatea narcotică minoră (provoacă anestezie doar la o concentrație de 94-95% în aerul inspirat). Utilizarea unor concentrații astfel de înalte este imposibilă din cauza survenirii hipoxiei spontane. În anesteziologie se indică un amestec din oxid de azot de 80% și oxigen de 20%. Protoxidul de azot se folosește mai ales în combinație cu alte preparate anestezice (eter, halotan și substanțe medicamentoase pentru anestezie neinhalatorie).

Ciclopropanul este un gaz anestezic, puțin toxic, exploziv, rar folosit. Produce aritmii cardiace prin stimulare simpatocatecolaminergică.

Prezentarea comparativă a anestezicelor inhalatorii este prezentată în tab. 26.

Tabelul 26

Caracteristica comparativă a anestezicelor generale inhalatorii

Parametrii	*Caracteristica*
După activitatea anestezică (în ordine descrescândă)	Metoxifluran > halotan = ciclopropan > enfluran > eter dietilic = protoxid de azot
După durata inducției	a) rapidă – 2-4 min – protoxid de azot, ciclopropan b) moderată – până la 10 min – halotan, enfluran c) lentă – 10-30 min – metoxifluran, eter dietilic.
După succesiunea fazelor	a) rapidă – protoxid de azot, ciclopropan, halotan b) lentă – metoxifluran, eter dietilic
După prezența fenomenului de excitație (în ordine descrescândă a frecvenței)	Protoxid de azot, eter dietilic = enfluran > metoxifluran = ciclopropan > halotan
După prezența analgeziei	a) bună – metoxifluran b) moderată – eter dietilic c) slabă – halotan, enfluran, protoxid de azot
După gradul relaxării musculare	a) bună – eter dietilic, metoxifluran, ciclopropan b) moderată – enfluran c) slabă – halotan, protoxid de azot
După gradul inhibiției respirației	a) marcată – metoxifluran, enfluran b) moderată – halotan, protoxid de azot, ciclopropan c) slabă – eter dietilic
După gradul inhibiției funcției cardiace	a) marcată - metoxifluran b) moderată – halotan, enfluran, protoxid de azot c) slabă – eter dietilic
Revenirea din anestezie	a) rapidă – halotan, enfluran, ciclopropan, protoxid de azot b) lentă – metoxifluran, eter dietilic

Anestezicele generale intravenoase

Preparatele pentru anestezie neinhalatorie se administrează parenteral (intramuscular, intravenos) și rareori enteral. Sunt somnifere cu acțiune rapidă și foarte scurtă (tab. 27) datorită redistribuirii în organism și metabolizării lor. După injectarea i.v. efectul se produce în ½ minut, fără excitație, cu inducție rapidă, dar necontrolabilă. Dozarea necesită precauții.

Tabelul 27

Clasificarea anestezicelor în funcție de durata acțiunii

A. scurtă (până la 10 min)	Metohexital Etomidat Ketamină, i.v.	Propranidid Propofol
B. medie (15-60 min)	Tiopental Ketamină Medazolam	Fentanil Talamonal Sufentanil
C. lungă (peste o oră)	Hidroxidionă Diazepam Morfină	Oxibutirat de sodiu Lofentanil

Propanididul (Sombrevina®) – lichid uleios care se distinge prin inducerea rapidă a narcozei (30-40 sec.). Durata acţiunii anestezice constituie 3-5 minute. Este distrus de către colinesteraza plasmatică. Se utilizează pentru anestezie (intercurentă) şi în intervenţii chirurgicale de scurtă durată. Poate provoca hipoventilaţie cu apnoe scurtă nemijlocit după administrare, tahicardie moderată, hipotensiune. Persistă pericolul trombogenezei ca urmare a acţiunii iritante pe traectul venelor.

Ketamina (Ketalar®, Calipsol®) – substanţă pulverizantă utilizată sub formă de soluţii pentru administrare intramusculară şi intravenoasă. Provoacă stare similară neuroleptanalgeziei; anestezie chirurgicală sub influenţa ketaminei nu se dezvoltă. La administrarea intravenoasă efectul apare peste 30-60 de secunde şi durează 5-10 minute, iar la cea intramusculară – peste 2-6 minute şi continuă cu o durată de 15-30 de minute. Relaxarea musculaturii scheletice nu are loc. Se constată mişcări involuntare ale extremităţilor, creşterea TA, tahicardie, uneori sialoree, majorarea tensiunii intraoculare. În perioada postoperatorie deseori se semnalează halucinaţii, vise neplăcute (tab. 29).

Hidroxidiona – compus cu structură steroidă lipsit de efecte hormonale. Induce lent un somn anestezic cu deprimare circulatorie şi respiratorie moderată (2-3 ore). Este indicat în anestezia chirurgicală, obstetricală, examen endoscopic.

Tiopentalul sodic (*Pentotal®*) induce anestezie peste un minut din momentul administrării pe o durată de 20-30 de minute. Preparatul se acumulează în ţesutul adipos; se inactivează în ficat. Poate determina mioclonii, laringospasm, iar eliminarea rapidă colaps, apnee (tab. 29).

Hexobarbital – derivat barbituric N-metilat, mai puţin avantajos decât tiopentalul, cu o potenţă mai mică decât acesta. Are utilizare limitată.

Metohexitalul (Brietal®) – derivat al acidului barbituric. Narcoza apare peste 30 de secunde după administrare. Se utilizează în intervenţii chirurgicale de scurtă durată şi anestezia de pornire. Poate provoca hipotensiune, tahicardie, iritaţie pe locul administrării, rareori bronhospasme, apnee.

Benzodiazepinele se administerază i.v. câte 0,5 mg/kg corp pentru narcoza de bază. Relaxează musculatura prin acţiune centrală. Midazolamul este mai puţin iritant.

Oxibutiratul de sodiu – analogul sintetic al metabolitului natural GABA. La administrarea intravenoasă (spre deosebire de GABA) traversează uşor bariera hematoencefalică, exercitând acţiune inhibitoare asupra funcţiei SNC. Concomitent cu efectul anestezic, posedă acţiune somniferă şi antihipoxică. Activitatea analgezică este moderată, relaxează marcat musculatura striată. Faza anesteziei generale apare peste 30-40 de minute după administrarea intravenoasă. Durata – 1,5-3 ore. Peste 40-60 de minute provoacă narcoza, care continuă 1,5-2,5 ore. Toxicitatea preparatului este minoră. Uneori se dezvoltă hipokaliemie, e posibilă voma. Oxibutiratul de sodiu se foloseşte pentru anestezie de pornire şi de bază, pentru analgezia naşterilor, în caz de edem cerebral hipoxic. Poate fi administrat peroral (tab. 29).

Etomidat – derivat de imidazol mai bine tolerat. Analgezia lipseşte, de aceea se asociază cu un opioid.

Neuroleptanalgezia reprezintă realizarea unei stări de indiferenţă, linişte şi an-

algezie complexă prin asocierea a două medicamente – droperidol şi fentanil – în raport 5:1. Droperidolul este o butirofenonă înrudită cu haloperidolul, iar fentanilul un analgezic opioid înrudit cu petidina.

În neuroleptanalgezie circulaţia este puţin afectată, poate apare o bradicardie ce poate fi evitată prin atropinizare prealabilă. Funcţia respiratorie este puternic deprimată, necesitând asistarea respiraţiei. În tabelul 28 este prezentată caracteristica comparativă a anestezicelor intravenoase.

Tabelul 28

Caracterizarea comparativă a anestezicelor intravenoase

Nr. d/o	***Parametrii***	***Barbituricele***	***Ketamina (Kalipsol)***	***Propanididul***	***Hidroxidiona***	***Oxibatul de sodiu***
1.	Faza de inducţie	10-30 sec	10-30 sec i/v 3-4 min i/m (2-8)	10-15 sec	2-4 min	15-40 min. i/v 40-60 *per os*
2.	Succesiunea fazelor	f.rapidă	f.rapidă	rapidă	lentă	lentă
3.	Profunzimea anesteziei	somn superficial	somn superficial	somn superficial	somn anestezic	somn anestezic nivelul III
4.	Fenomene de excitaţie	la introducerea lentă	persistă	relativ frecvente	lipsesc	pot fi
5.	Analgezia	slabă sau lipseşte	intensă	slabă	insuficientă	slabă
6.	Relaxarea musculară	slabă şi trecătoare	nu e influenţată	fibrilaţii la început	-	marcată
7.	Diminuarea respiraţiei	moderată	lipseşte	moderată	moderată	nu influenţează
8.	Diminuarea circulaţiei	moderată	directă, însă nu se manifestă din cauza excesului catecolaminelor	persistă	moderată	nu influenţează
9.	Durata anesteziei	10-15 min	5-10 min. - i/v 25 min.- i/m (12-40)	2-6 min	1-3 ore	1,5-3 ore – i/v 1,5-2,5 ore - *per os*
10.	Revenirea după anestezie peste 20-30 min	neplăcută (delir, halucina-ţii confuzie, excitaţie)	rapidă	lentă	lentă (câteva ore) cu greaţă, vomă	lentă (câteva ore) cu greaţă, vomă

În anesteziologia contemporană se asociază, de regulă, două sau trei preparate anestezice pentru narcoză inhalatorie şi neinhalatorie, ceea ce contribuie la înlăturarea fazei de excitare şi favorizarea instalarea anesteziei. Avantajul anesteziei combi-

nate constă în posibilitatea diminuării influenței toxice a componentelor amestecului și reducerea efectelor adverse.

Tabelul 29

Preparatele anestezice generale

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Modul de administrare*
1.	Halotan *(Halothanum)*	Flacoane, sol. 250 ml	Inhalator, 0,5-3% în amestecul inspirat
2.	Propanidid *(Propanididum)*	Fiole, sol. 5%-10 ml	Intravenos, câte 0,005-0,01 g/kg
3.	Tiopental sodic *(Thiopentalum natrium)*	Flacoane, de 0,5 și 1 g	Intravenos, câte 0,4-0,6 g
4.	Oxibutirat de sodiu *(Natrii oxybutyras)*	Fiole, sol. 20%-10 ml	Intravenos, câte 70-120 mg/kg cu sol. Glucoză 5-40%. Intramuscular, câte 120-150 mg/kg
5.	Ketamină *(Ketaminum)*	Flacoane, sol. 1%-20 ml, sol. 5%-10 ml	Intravenos, soluție de 1% câte 0,002 g/kg. Intramuscular, soluție de 5% câte 0,006 g/kg
6.	Isofluran *(Isofluranum)*	Flacoane, sol. 100 ml, 250 ml	Intravenos, în anestezie generală

5.2. Alcoolul etilic

Alcoolul etilic prezintă o substanță tipică cu acțiune anestezică. La utilizarea locală exercită efect antiseptic exprimat, datorită capacității de a coagula proteinele microbiene. Este folosit pentru dezinfectarea instrumentelor, prelucrarea mâinilor chirurgului și a câmpului operator. Activitatea antimicrobiană crește cu majorarea concentrației lui. Pentru prelucrarea pielii se recomandă utilizarea alcoolului etilic de 70%, care pătrunde în straturile mai profunde ale epidermului, decât cel de 95%, care manifestă acțiune tanantă.

Farmacocinetica. La administrarea perorală alcoolul etilic se absoarbe rapid în stomac (până al 20%) și intestinul subțire (80%). Viteza absorbției depinde de caracterul conținutului tubului digestiv și intensitatea peristaltismului (lipidele și glucidele rețin absorbția). Circa 90% din alcoolul administrat în organism se metabolizează până la CO_2 și H_2O. Oxidarea în ficat este însoțită de eliminarea unei cantități mari de energie (7,1kal/g). Eliminarea alcoolului etilic în stare neschimbată are loc în pulmoni, rinichi și glandele sudoripare.

Farmacodinamia. Acțiunea resorbtivă a alcoolului etilic e îndreptată, îndeosebi, asupra sistemului nervos central. El exercită un efect deprimant, care se mărește pe măsura creșterii concentrației alcoolului etilic în sânge și în encefal. Acest efect se realizează în 3 faze principale: 1) excitație; 2) anestezie generală; 3) agonie.

În prima fază apare euforia, crește dispoziția, omul devine peste măsură de sociabil, vorbăreț. Reacțiile psihomotorii, în acest caz, sunt dereglate, suferă comportarea persoanei, autocontrolul, aprecierea adecvată a ambianței.

La creşterea concentraţiei de alcool etilic în sânge survine analgezia, somnolenţa, ulterior se deregleazǎ conştiinţa. Sunt deprimate reflexele spinale. Survine faza de anestezie generalǎ, care e de scurtǎ duratǎ şi trece curând în faza de agonie. Diapazonul anestezic mic şi faza de excitaţie pronunţatǎ nu permit folosirea alcoolului etilic în calitate de anestezic general.

În doze mari alcoolul etilic exercitǎ efect cardiotoxic, mǎreşte agregarea trombocitelor şi eritrocitelor, ceea ce duce la formarea conglomeratelor şi dereglarea microcirculaţiei în acele ţesuturi, unde se creeazǎ cele mai mari concentraţii ale acestuia. Sub influenţa alcoolului etilic are loc hipoxia creierului, distrugerea neuronilor în urma hemoragiilor punctiforme şi trombozelor. La alcoolici aceste schimbǎri se agraveazǎ prin prezenţa aterosclerozei cerebrale şi hipoxiei cronice. Pe fundalul ebrietǎţii puternice sunt posibile accidente grave ale circulaţiei cerebrale. Acţiunea negativǎ a alcoolului asupra miocardului este cauzatǎ de:

- hipoxia miocardului datoritǎ dereglǎrii microcirculaţiei cu zone de micronecroze;
- acţiunea toxicǎ directǎ asupra contractilitǎţii şi metabolismului miocardului;
- tulburarea reglǎrii neurohormonale a activitǎţii şi metabolismului cordului în urma eliberǎrii catecolaminelor, activǎrii lipolizei.

Alcoolul etilic modificǎ secreţia gastricǎ în funcţie de concentraţie dupǎ cum urmeazǎ:

- 3-12% - mǎreşte secreţia, aciditatea totalǎ şi conţinutul acidului clorhidric;
- 15-20% - stimuleazǎ secreţia HCl, însǎ din cauza acţiunii iritante provoacǎ hipersecreţia mucozitǎţii;
- 25-50% - inhibǎ secreţia gastricǎ, micşoreazǎ capacitatea digestivǎ şi hipersecreţia mucozitǎţii;
- 60-96% - acţiune cauterizantǎ asupra mucoasei. Utilizarea repetatǎ a alcoolului etilic duce mai întâi la stǎri hiperacide, apoi hipoacide, favorizând dezvoltarea cancerului.

Consumul de alcool afecteazǎ partea endocrinǎ a pancreasului, iar la un consum cronic se dezvoltǎ pancreatitǎ cronicǎ şi atrofia pancreasului.

În procesul oxidǎrii alcoolului etilic, glucidele şi lipidele sunt excluse din metabolism. Ultimele se depun în hepotocite, cu dezvoltarea steatozei; creşte sinteza colesterolului, o parte din grǎsimi se transformǎ în corpi cetonici şi lipoproteine. Survine cetoacidozǎ, aterosclerozǎ. La aceasta contribuie şi activarea sistemelor hipofizo-adrenal şi simpato-adrenal. Consecinţele acţiunii hepatotoxice se manifestǎ prin triada: steatozǎ hepatitǎ → cirozǎ.

Alcoolul etilic influenţeazǎ termoreglarea prin creşterea termolizei. Ca rezultat, la frig alcoolul etilic favorizeazǎ suprarǎcirea, dar nu o împiedicǎ, cum deseori se crede. Efectul diuretic al alcoolului este indus de reducerea producţiei hormonului antidiuretic de cǎtre lobul posterior al hipofizei. Printre efectele alcoolului etilic se numǎrǎ şi hipersecreţia glandelor salivare şi gastrice, creşte secreţia de HCl, iar activitatea pepsinei scade pe mǎsura creşterii concentraţiei alcoolului. Concentraţiile

înalte ale alcoolului etilic măresc producția mucusului de către glandele gastrice, provoacă spasmul pilorisului și micșorează motilitatea gastrică.

Indicații. În practica medicală, acțiunea resorbtivă a alcoolului etilic practic nu se folosește, rareori fiind utilizat în calitate de remediu antișoc, somnifer și sedativ. La utilizarea îndelungată se dezvoltă toleranța și dependența medicamentoasă.

Intoxicație. Intoxicația acută cu alcool etilic survine la o concentrație în plasma sanguină de 3-4 g/l, iar moartea la o concentrație de 5-8 g/l din momentul abolirii respirației.

În tratamentul comei alcoolice se asigură, în primul rând, respirație adecvată. Cu acest scop se efectuează: toaleta cavității bucale, curățind căile respiratorii superioare; oxigenoterapie; ventilație artificială a plămânilor (în caz de necesitate). E rațional de a administra analeptice respiratorii (cordiamină, cafeină, bemegrid). E necesar de a efectua spălătură gastrică și de a indica tratament simptomatic (preparate cardiovasculare, antivomitive). Accidentații trebuie să se afle la cald.

Intoxicația cronică cu alcool etilic (alcoolism) se caracterizează printr-o simptomatologie variată. Suferă puternic activitatea nervoasă superioară, intelectul; scade capacitatea de muncă mintală, atenția și memoria. Pot apărea tulburări psihice *(delirium tremens)*. Se afectează și inervația periferică (neurite, polineurite). Sunt posibile dereglări marcate și din partea organelor interne. De exemplu, alcoolismul este însoțit de gastrită cronică, ciroză hepatică, distrofia adipoasă a inimii și rinichilor. Are loc degradarea psihică și fizică a personalității.

Tratamentul alcoolismului se efectuează în staționar. Suspendarea alcoolului etilic se va face treptat, deoarece anularea bruscă poate provoca fenomene grave de abstinență (acces de *delirium tremens*). În tratamentul alcoolismului se utilizează preparatul *disulfiram (teturam)*, în asociere cu cantități mici de alcool etilic. Mecanismul de acțiune al disulfiramului constă în reținerea oxidării alcoolului etilic la nivelul acetaldehidei (inhibă aldehiddehidrogenaza). Acumularea acesteia în organism provoacă o intoxicație însoțită de senzație de frică, dureri cardiace, cefalee, hipotensiune, transpirație abundentă, nauzee, vomă. Tratamentul cu disulfiram formează la pacienți reflexe negative la alcoolul etilic. Se utilizează, de asemenea, un preparat al disulfiramului cu durată de acțiune lungă – *esperal (Radoter[R])*, comprimatele implantându-se subcutanat. Tratamentul medicamentos al alcoolismului trebuie asociat cu psihoterapia.

5.3. Hipnoticele

Hipnoticele sunt medicamente care induc somnul sau facilitează instalarea acestuia. Administrarea lor duce la instalarea mai rapidă a somnului și la creșterea duratei acestuia, consecința fiind reducerea frecvenței și duratei hiposomniilor. În calitate de remedii hipnotice se utilizează preparatele cu acțiune de tip narcotic, ce nu pot fi folosite în anesteziologie din cauza diapazonului anestezic mic (barbiturice, unii compuși alifatici) și, de asemenea, unele tranchilizante (tab. 31).

Clasificarea hipnoticelor:

1. Hipnoticele cu acțiune narcotică:

1.1.Compuși heterociclici:

a) derivații acidului barbituric: barbital, fenobarbital, pentobarbital, amobarbitral, ciclobarbital (Reladorm[R]).
b) derivații imidazopiridinelor: zolpidem (Ivadal[R]);
c) derivații ciclopirolilor: zopiclon (Imovan[R]).

1.2. Compuși alifatici: cloralhidrat, bromizoval (Bromural[R]).

2. **Tranchilizantele** (anxiolitice), cu care posedă acțiune hipnotică – derivații benzodiazepinei: nitrazepam (radedorm, eunoctin), diazepam (sibazon, seduxen, relanium), fenazepam, flurazepam, flunitrazepam, clonazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, ketazolam, midazolam, estazolam.

3. **H_1-antihistaminicele:** difenhidramină, doxilamină, prometazină, cloropiramină.

4. **Derivații GABA** și predecesorii serotoninei: fenibut, oxibat de sodiu, l-triptofan.

5. **Sedatohipnotice** din diverse grupe:

- Neuroleptice: clorpromazină, droperidol etc.
- Sedative: preparate de odolean, novo-pasit etc.,
- Piperidindionele: glutetimidă, metiprilonă;
- Chinazolonele: metaqualonă;
- Carbamații: etinamat, meprobamat.
- Derivați de alcooli și aldehide: metilpentinol, triclofos.
- Preparatele epifizei: melatonina.

Somnul este necesar la toate vârstele pentru contribuția sa la: menținerea echilibrului psiho-fiziologic și sănătății, procesul de creștere la copii; activitatea normală din starea de veghe.

Somnul prezintă o stare fiziologică a organismului, în care activitatea structurilor hipnogene ale creierului este mărită, iar a sistemului reticulat ascendent activator scăzută. Sub acțiunea preparatelor hipnotice se modifică interferența acestor două sisteme în favoarea celei hipnogene. Mecanismul de acțiune al hipnoticelor nu este pe deplin elucidat. Se presupune că barbituricele exercită influență deprimantă asupra activității sistemului reticulat activator al trunchiului cerebral, în timp ce tranchilizantele acționează preponderent asupra sistemului limbic. Nu este exclusă și influența preparatelor nominalizate asupra sintezei și eliminării "peptidei somnului".

Somnul hipnotic este asemănător celui fiziologic, în sensul că bolnavul poate fi trezit (din acest punct de vedere, se deosebește esențial de somnul narcotic). Totodată, somnul provocat de majoritatea hipnoticelor, după evoluția sa se deosebește de somnul fiziologic. În timpul somnului se succed două stadii: somnul „lent" și somnul "rapid".

1. Somnul lent ocupă 80% din totalul somnului și se caracterizează pe EEG prin unde lente de tip delta. În somnul lent nu apar vise; reflexele sunt scăzute; scade frecvența respiratorie și cardiacă.

Durata acestei faze este de 1-2 ore, iar pragul de trezire scăzut.

2. Somnul lent este urmat de somnul paradoxal sau desincronizat, caracterizat prin prezența unor unde frecvente și de voltaj mic, specifice stării de veghe. Acest stadiu al somnului apare brusc, în faze de circa 15-20 de minute, însumând circa 100 de minute, la copii fiind de o durată mai mare. În somnul paradoxal apar visele. Este

un somn reechilibrator şi stabilizator psihic, contibuind la: mărirea autocontrolului; scăderea reacţiilor impulsive şi agresivităţii; diminuarea sensibilităţii la stres.

Majoritatea hipnoticelor modifică structura somnului prin creşterea perioadei de somn lent, scurtarea perioadei de instalare a somnului şi a duratei somnului cu unde lente, scurtarea şi scăderea perioadelor de somn cu unde rapide, în care apar mişcări rapide ale globilor oculari şi vise. Suspendarea hipnoticelor se manifestă prin fenomenul "rebound", caracterizat prin creşterea duratei somnului "rapid", somn însoţit de vise, coşmaruri nocturne.

Mecanismul de acţiune. Hipnoticele barbiturice determină efect deprimant asupra sistemului nervos central, ca urmare a facilitării mediaţiei inhibitorilor GABA – ergice (se leagă de un receptor specific din imediata vecinătate a canalelor de clor, fapt ce permite un influx crescut al acestui ion), cu hiperpolarizarea membranei neuronale şi hipoexcitabilitate excitatorie a glutamatului, care acţionează ca aminoacid excitator în sistemul nervos central.

Farmacocinetica. După administrarea orală, barbituricele se absorb în proporţie mare de la nivelul tubului digestiv, se leagă variabil de proteinele plasmatice, fiind astfel distribuite ţesuturilor, unde se supun oxidării microzomale hepatice (îndeosebi fenobarbitalul). Eliminarea barbituricilor se face, în principal, pe cale renală, sub formă de metaboliţi glucuronoconjugaţi.

Administrarea îndelungată a derivaţilor acidului barbituric duce la apariţia fenomenului de inducţie enzimatică, care atinge intensitatea maximă după o săptămână de tratament neîntrerupt şi care se menţine o perioadă variabilă de timp (de la câteva zile la câteva săptămâni după întreruperea administrării). Acest fenomen este determinat de stimularea biosintezei hepatice a următoarelor enzime: citocromul P^{450}, NADPH-citocrom C reductaza, glucoronil-transferaza, ALA (acid delta-aminolevulinic)-sintaza şi aldehiddehidrogenaza.

Efecte farmacodinamice şi indicaţii

Derivaţii barbiturici pot avea efecte sedative, hipnotice sau narcotice, în funcţie de doză.

Efecte:

- sedativ, în doze mici, între 1/3 şi 1/5, se foloseşte în combaterea neliniştii psihice, diminuarea excitabilităţii centrilor vegetativi;
- hipnotic. Influenţează în principal somnul fiziologic, reduc perioadele de REM (*rapid eye movements* – mişcări rapide ale ochilor). După sistarea administrării poate apare fenomenul rebound cu coşmaruri;
- narcotic. Acest efect nu este controlabil, de aceea nu se utilizează doar derivaţii cu acţiune scurtă;
- nu produc analgezie ci pot avea chiar efect hiperalgic; totuşi pot figura în preparate compuse pentru a contracara efectele excitante ale compuşilor pirazolonici;
- anticonvulsivant, mai ales la compuşii cu radical arilic în moleculă.

Barbituricele se administrează, de regulă, în calitate de hipnotice, însă sunt utilizate şi în calitate de sedative (1/3 – 1/5 din doza hipnotică). Fenobarbitalul este şi un antiepileptic activ.

Efecte adverse. Administrarea barbituricelor poate fi urmată de următoarele efecte adverse: somnolență, sedare, senzații de moleșeală, dereglarea reacțiilor psihomotorii, atenției. O asemenea stare poartă denumirea de fenomenul postacțiune sau „rebound". Cu cât mai încet se elimină preparatul din organism cu atât mai pronunțat este efectul de postacțiune.

Administrarea prelungită (săptămâni sau luni) a barbituricelor duce la instalarea fenomenului de toleranță și poate fi cauza dependenței medicamentoase psihice și fizice. La utilizarea grupei date de preparate în doze terapeutice rareori se constată efecte adverse, însă sunt posibile reacții alergice, artralgii, hepatită, hipotonie, ataxie.

Indicații: insomnii de diverse cauze (pentru inducerea somnului), hiperexcitație nervoasă; sedare pre- și postoperatorie.

Intoxicația acută cu barbiturice survine în cazul supradozării ocazionale sau premeditate a preparatelor. Apare deprimarea funcției SNC, în cazurile grave se dezvoltă coma, pierderea cunoștinței, inhibiția activității reflectorii, suprimarea centrelor bulbare (scade volumul respirației, scade tensiunea arterială, se determină hipotermie și hipoxie).

Tratamentul intoxicației acute constă în:

- îndepărtarea toxicului din organism prin spălătură gastrică, hemodializă sau hemoperfuzie și alcalinizarea urinei prin administrare intravenoasă de bicarbonat;
- combaterea alcalozei respiratorii și a hipoxiei cerebrale prin administrare de oxigen, intubație oro-traheală și ventilație controlată;
- combaterea colapsului prin administrare de amine adrenomimetice, soluții hidro-electrolitice;
- neutralizarea toxicului din tubul digestiv prin administrare orală de cărbune activat sau sorbitol;
- forțarea diurezei prin furosemid (numai după corectarea hipotensiunii) și prin alcalinizarea urinei în scopul eliminării toxicului.

Reprezentanți

Fenobarbitalul. În doză de 100-200 mg, administrat oral sau intravenos, are efecte hipnotice instalate în 30-45 de minute și cu o durată mare de acțiune (peste 6-8 ore), fiind indicat în hiposomniile de menținere. Provoacă reacție de somnolență și sedare neplăcută la trezire.

Dozele de 20-40 mg administrate oral, induc efect sedativ (util în agitație psihomotorie, nevroze, înaintea unor manevre medicale sau chirurgicale, după administrarea de medicamente cu efecte stimulante centrale).

În doză de 200 mg, fenobarbitalul este indicat în tratamentul convulsiilor de diverse etiologii. Pentru prevenirea crizelor convulsive la bolnavii epileptici, fenobarbitalul este folosit în doză de 100 mg de 3 ori pe zi, oral. În doze mici manifestă efecte hipotensiv, antiaritmic și anestezic local.

Pentobarbitalul spre deosebire de fenobarbital, se acumulează în țesutul adipos și se elimină repetat în sânge. Somnul survine rapid (peste 15-20 de minute) și durează 3-6 ore.

Exercită efect sedativ, hipnotic, narcotic şi anticonvulsiv,

Amobarbitalul manifestă acţiune sedativ-hipnotică şi efect analgezic. La utilizare îndelungată poate surveni dependenţa fizică şi psihică.

Ciclobarbitalul este un sedativ şi hipnotic cu actiune relativ rapidă şi de scurtă durată (efectul se menţine 3-5 ore); are proprietăţi inductoare enzimatice (mai slabe decât pentru fenobarbital).

Zolpidemul (Ivadal®) face parte din derivaţii imidazopiridinelor. Reduce timpul adormirii, micşorează numărul trezirilor nocturne, măreşte durata somnului. Într-o măsură mai mică, decât barbituricele, favorizează dezvoltarea toleranţei şi dependenţei medicamentoase, mai puţin dereglează structura somnului. Efectele adverse survin rar, însă sunt descrise dureri abdominale, reacţiile alergice, cefalee.

Zopiclonul (Imovan®) face parte din derivaţii ciclopirolilor. Concomitent cu acţiunea hipnotică exercită efect psihotrop. Se distinge prin afinitate înaltă faţă de complexul receptorilor GABA. Păstrează structura fiziologică a somnului. Este tolerat bine, practic nu provoacă fenomenul "rebound" şi alte efecte de postacţiune. Din efecte adverse pot fi semnalate reacţiile alergice, rareori nauzee, vomă.

Cloralhidratul este un derivat alifatic. Exercită efect hipnotic pronunţat cu durata de 8 ore. Practic nu dereglează structura somnului, nu se cumulează în organism. Poate provoca toleranţă, dependenţă medicamentoasă fizică şi psihică. Se utilizează peroral şi rectal în calitate de preparat hipnotic, sedativ şi anticonvulsivant. Printre efectele adverse ele remarcă acţiunea iritantă exprimată şi acţiunea toxică asupra organelor parenchimatoase şi cord.

Bromizovalul are o durată de acţiune scurtă. Doza sedativă – 300 mg, doza hipnotică – 600 mg. Se metabolizează şi pune în libertate bromul care are tendinţa de cumulare.

Hipnoticele benzodiazepinice

Majoritatea preparatelor din clasa hipnoticelor benzodiazepinice, concomitent cu acţiunea anxiolitică, manifestă şi efect hipnotic exprimat. Caracteristicile farmacologice generale ale benzodiazepinelor sunt descrise la capitolul „Anxioliticele".

Nitrazepamul (Radedorm®, Eunoctin®) – derivat al benzodiazepinei la care predomină efectul hipnotic. Preparatul posedă şi activitate anxiolitică, sedativă, anticonvulsivantă şi miorelaxantă.

Efectul hipnotic este realizat din contul interacţiunii cu receptorii benzodiazepinici, ceea ce contribuie la creşterea sensibilităţii receptorilor GABA-ergici faţă de GABA şi la intensificarea acţiunii ei deprimante.

Efectul hipnotic se dezvoltă peste 30-60 de minute şi durează 8 ore. Postacţiunea este slab pronunţată. Preparatul se cumulează. Comparativ cu barbituricele, mai puţin dereglează structura somnului, posedă diapazon terapeutic mare şi într-o măsură mai mică provoacă toleranţă şi dependenţă medicamentoasă.

Diazepamul (Sibazon®, Seduxen®, Relanium®) este un preparat anxiolitic cu spectru larg de acţiune. Se fixează pe receptorii benzodiazepinici ai sistemului limbic, talamusului şi hipotalamusului şi creşte sensibilitatea receptorilor GABA-ergici. Posedă şi efect hipnotic, spasmolitic, miorelaxant şi anticonvulsivant puternic.

Tabelul 30

Clasificarea hipnoticelor după durata acțiunii

Durata acțiunii	*Instalarea efectului*	*Durata efectului*	*T ½*
I. Scurtă Triazolam, ketazolam, midazolam, temazepam, oxazepam, ciclobarbital, pentobarbital, zolpidem, zopiclonă, bromizoval, carbromal	10-15 min	2-5 ore	2-10 ore
II. Medie Lorazepam, nitrazepam, flunitrazepam, amobarbital, metacvalonă, cloralhidrat, difenhidramină, clorpiramină, prometazină, meprobamat, L-triptofan	20-40 min	4-7 ore	10-40 ore
III. Lungă Flurazepam, diazepam, fenazepam, barbital, fenobarbital	40-60 min	8-12 ore	30-90 ore

Sedatiohipnotice din diverse grupe

Glutetimida este un enzimoinductor cu durată medie de acțiune (4-8 ore). Doza efectului hipnotic constituie 250-500 mg, iar ca preparat sedativ se folosește ½ din doza hipnotică. Produce dependență ca și barbituricele.

Metiprilona este un hipnotic cu proprietăți asemănătoare glutetimidei și barbituricelor.

Metaqualona exercită efect hipnotic de durată medie sau scurtă. Este un derivat chinazolinic cu prorpietăți sedative, antispastice, antitusive, anestezice locale. Este slab antihistaminic.

Donormilul este un H_1-histaminoblocant cu efect sedativ pronunțat asociat cu acțiune M-colinoblocantă. Exercită efect hipnotic, reduce timpul de adormire, mărind durata ei, ameliorează calitatea somnului, fără să influențeze fazele somnului.

Derivați de alcooli și aldehide

Metilpentinolul are efect optim și selectiv. Doza de 250 mg are efect sedativ, iar 500 mg -1g hipnotic. Nu produce toleranță.

Triclofos este esterul fosfat al tricloretanolului. Este un hipnotic bun cu $T_{1/2}$= 6-10 ore.

Tabelul 31

Preparate hipnotice

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentarea*	*Modul de administrare*
1.	Fenobarbital *(Phenobarbitalum)*	Comprimate, 0,05 și 0,1 g	Peroral, câte 0,05-0,1 g
2.	Bromisoval *(Bromisovalum)*	Comprimate, 0,3 g	Peroral, câte 0,6 g
3.	Nitrazepam *(Nitrazepamum)*	Comprimate, 0,005 g; 0,001 g	Peroral, câte 0,005-0,01 g
4.	Diazepam *(Diazepamum)*	Comprimate, 0,005 g; 0,002 g; 0,01 g Fiole, sol. 0,5% - 2 ml	Peroral, câte 0,002-0,01 g de 3-4 ori pe zi; intramuscular și intravenos, câte 2 ml

5.	Zopiclonă *(Zopiclonum)*	Comprimate, 0,0075 g	Peroral, câte 0,0075-0,015 g
6.	Zolpidem *(Zolpidemum)*	Comprimate, 0,01 g	Peroral, câte 0,01 g
7.	Donormil *(Donormilum)*	Comprimate, 0,015 g	Peroral, câte 0,015 g cu 15-30 min înainte de somn

5.4. Anticonvulsivante, antiepileptice

La anticonvulsivante se referă preparatele din diverse grupuri farmacologice capabile să înlăture sau să diminueze hipertonusul şi contracţiile musculaturii striate de diferită geneză. Anticonvulsivantele se clasifică în următoarele grupe:

1. Anticonvulsivante simptomatice (sau de profil larg).
2. Antiepileptice.
3. Antiparkinsoniene.
4. Antispastice ale musculaturii striate (miorelaxantele centrale).

Clasificarea anticonvulsivantelor simptomatice

I. Apartenenţa de grup:

1. Benzodiazepinele: diazepam, fenazepam, clonazepam, lorazepam, midazolam etc.
2. Barbituricele: tiopental, metohexital, fenobarbital, barbital etc.
3. Derivaţii GABA: oxibat de sodiu.
4. Anestezicele locale: lidocaină.
5. Derivaţii alifatici: cloralhidrat.
6. Preparatele de magneziu: magneziu sulfat.
7. Neurolepticele: droperidol, clorpromazină, talamonal.
8. Miorelaxantele periferice: tubocurarină, anatruxoniu, pancuroniu etc.

II. După influenţa asupra centrului respirator:

1. Preparatele care inhibă slab centrul respirator: benzodiazepinele, derivaţii GABA, anestezicele locale, neurolepticele;
2. Preparatele care inhibă puternic centrul respirator: - barbituricele, derivaţii alifatici, magneziu sulfat, miorelaxantele periferice.

Benzodiazepinele în calitate de anticonvulsivante simptomatice:

- sunt cele mai eficiente remedii în convulsiile de geneză diferită;
- activează structurile GABA-ergice de la nivelul hipocampului;
- inhibă procesul de difuziune subcorticală a descărcărilor convulsive;
- reduce implicarea structurilor piramidale şi neuronilor cerebelului în descărcările convulsive;
- dozele mari inhibă motoneuronii măduvei spinării (efectul miorelaxant central).

Barbituricele în calitate de anticonvulsivante simptomatice:

- activează structurile GABA-ergice din SNC, îndeosebi la nivelul hipocampului, căilor piramidale, scoarței etc.;
- efectul protector asupra creierului în caz de hipoxie circulatorie se explică prin: a) antagonizarea acțiunii radicalilor liberi; b) acțiunea mebranostabilizatoare; c) preîntâmpinarea dezvoltării edemului intracelular și creșterii presiunii intracraniene.
- pot fi utilizate în abolirea convulsiilor de diferită geneză;
- influențează negativ asupra centrilor vitali (respirator, mai puțin cardiovascular);
- mai frecvent se administrează i/m sau s/c, mai rar i/v pentru jugularea convulsiilor, iar oral și rectal - pentru profilaxia convulsiilor.

Derivații GABA în calitate de anticovulsivante simptomatice:

- inhibă eliberarea mediatorilor stimulatorii din membrana presinaptică prin excitarea receptorilor GABA-B;
- blochează transmisia postsinaptică prin influența asupra receptorilor GABA-A;
- manifestă acțiune antihipoxantă și neuroprotectoare prin ameliorarea circulației cerebrale și metabolismului;
- manifestă efect hipnotic, anestezic general, antișoc;
- contribuie la înlăturarea acidozei intracelulare prin influxul ionilor de potasiu în celulă și substituirea celor de hidrogen;
- pot crește tensiunea arterială și efectul vasoconstrictor al catecolaminelor;
- se administrează intravenos lent sau prin perfuzie, intramuscular și intern.

Preparatele de magneziu în calitate de anticonvulsivante simptomatice:

- acțiunea anticonvulsivantă se datorează efectului central și periferic;
- mecanismul de acțiune se reduce la antagonismul concurent cu ionii de calciu cu micșorarea eliberării mediatorilor, îndeosebi a acetilcolinei, la nivelul membranei presinaptice;
- se folosesc preponderent în convulsiile survenite: a) pe fundal de hipomagnezemie, b) edem cerebral; c) hipertensiune arterială;
- utilizarea magneziului sulfat este limitată din cauza diapazonului terapeutic mic și inhibiția marcată a centrului respirator, îndeosebi la administrarea intravenoasă;
- preparatul se introduce intramuscular, foarte rar intravenos, sub controlul respirației; intramuscular efectul survine peste 2-3 ore din care cauză este recomandat pentru profilaxia convulsiilor sau susținerea acțiunii anticonvulsivante a altor preparate; *per os* și rectal cu acest scop nu se administrează, deoarece puțin se absoarbe din tubul digestiv.

Derivații alifatici în calitate de anticonvulsivante simptomatice:

- cloralhidratul se folosește foarte rar ca anticonvulsivant;
- se utilizează pentru profilaxia convulsiilor;
- acțiunea se datorează metabolitului activ tricloretanol care inhibă SNC prin diminuarea proceselor de excitație la doze mari;

- acidul tricloracetic, un alt metabolit, exercită acțiune negativă asupra miocardului, ficatului și rinichilor;
- se administrează rectal sub formă de clismă ce conține 20 ml cloralhidrat și 80 ml soluție mucilaginoasă de amidon pentru a diminua acțiunea iritantă locală marcată;
- absorbția este lentă la adulți cu un efect peste 40-60 de min și mai rapidă la copii, mai ales sub 5 ani cu un efect de peste 10-30 de min.

Anestezicele locale în calitate de anticonvulsivante simptomatice:
- lidocaina acționează prin efectul membranostabilizator (sodiu și calciu);
- din cauza perioadei de înjumătățire mici, preparatul ca anticonvulsivant se administrează în perfuzie intravenoasă;
- utilizarea lidocainei prezintă precauții la pacienții cu insuficiență hepatică și renală din cauza cumulării preparatului și metaboliților săi cu dezvoltarea unei hipotensiuni arteriale, dizartriei, dereglărilor respirației și deglutiției, psihozelor și comei.

Antiepilepticele

Antiepilepticele se numesc preparatele medicamentoase, utilizate în scopul prevenției convulsiilor sau echivalentelor lor din epilepsie.

Epilepsia este o boală destul de frecventă (afectând circa 1% din populație), caracterizată prin apariția unor crize (denumite crize epileptice), total impredictibile ca număr, moment de apariție sau frecvență.

Boala are la bază dereglări funcționale la nivel cortical și după zona afectată și întinderea acesteia se manifestă clinic prin variate mișcări involuntare (până la convulsii tonico-clonice), cu sau fără pierderea cunoștinței (în formele severe acest aspect este întotdeauna prezent). Există și forme de epilepsie fără manifestări motorii (vezi mai jos).

Deși se consideră că există circa 40 de tipuri distincte de epilepsie, crizele epileptice se pot împărți în două tipuri: parțiale și generalizate.

A) Crizele parțiale se caracterizează prin debutul lor într-o anumită zonă a unei emisfere a cortexului cerebral, urmare în general, a unei afectări anterioare a scoarței (infarct, traumatism, abces, encefalită etc.). Crizele parțiale sunt de 3 tipuri:

- **Crize parțiale simple** – focarul este limitat ca întindere. Pacientul prezintă unele mișcări necontrolate (la nivelul degetelor, mânii, gâtului etc.), dar rămâne conștient. Durează circa 30 de secunde.
- **Crize parțiale complexe** (crize psihomotorii) – excitația corticală acoperă arii extinse pe o emisferă cerebrală. Pacientul este inconștient și poate prezenta o varietate de mișcări necontrolate.
- **Crize parțiale secundar generalizate** – pornind de la un focar epileptogen, excitația cuprinde zone extinse pe ambele emisfere cerebrale. Pacientul este inconștient și, după unele manifestări, se mimează o criză parțială simplă sau complexă, intră în faza de convulsii tonico-clonice (după o perioadă de contractură generalizată a musculaturii striate – faza tonică, ce durează 30-

60 de secunde, urmează faza clonică, cu contracturi şi relaxări musculare, ce ţin circa două minute).

*b) **Crizele generalizate*** se caracterizează prin debutul excitaţiei corticale simultan pe ambele emisfere cerebrale care se însoţesc, întotdeauna, de pierderea cunoştinţei. Sunt şi ele de trei tipuri:

- **Crizele akinetice** („petit mal"). Se caracterizează prin absenţa manifestărilor motorii. Pacientul este inconştient pentru circa 30 de secunde.
- **Crizele mioclonice** – apar contracţii de scurtă durată ale diferitor grupuri musculare, corespunzător ariei motorii interesate (orbicularul ochiului, mână, picior etc.).
- **Convulsiile tonico-clonice** sunt asemănătoare cu cele consecutive crizelor parţiale secundar generalizate, cu menţiunea că nu sunt precedate de manifestări caracteristice crizelor parţiale simple sau parţiale complexe. Convulsiile tonico-clonice caracterizează aşa-zisa epilepsie majoră sau „grand mal".

O formă aparte de epilepsie este reprezentată de ***status epilepticus***, care se caracterizează prin crize convulsivante repetate şi care, în lipsa terapiei, duc inevitabil la exitus. Indiferent de tipul de criză epileptică (cu excepţia celor generalizate akinetice), procesul debutează cu activarea unui focar epileptogen, care descarcă o serie de potenţiale de acţiune. Acestea, în funcţie de tipul de epilepsie, se vor răspândi pe arii diferite ca întindere. În generarea potenţialelor de acţiune un rol crucial îl deţin canalele rapide de Na^{+}, pătrunderea acestor ioni în celulă declanşând fenomenul.

Acţiunea unui şir de antiepileptice se poate datora creşterii conţinutului de acid gamaaminobutiric (GABA). Efectul anticonvulsivant poate fi indus şi de acţiunea preparatelor asupra diferitelor tipuri de ATP-aze a terminaţiunilor nervoase, ce trebuie să se răsfrângă asupra eliberării mediatorilor.

Din aceste considerente, **mecanismul de acţiune** al antiepilepticelor constă în diminuarea excitabilităţii neuronilor din focarul epileptogen şi inhibiţia răspândirii impulsaţiei patologice. La baza acesteia la unele preparate stă blocada canalelor de sodiu, iar la altele activizarea receptorilor GABA-ergici (fenobarbital, benzodiazepine).

Clasificarea preparatelor antiepileptice după utilizarea clinică:

A. Epilepsiile generalizate

- Crizele majore: fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, acid valproic, valproat de sodiu.
- Crizele minore: etosuximidă, acid valproic, valproat de sodiu, clonazepam, trimetadionă.
- Crizele mioclonice: fenobarbital, acid valproic, valproat de sodiu, clonazepam.
- Crizele akinetice: clonazepam, nitrazepam.
- Starea de rău epileptic *(status epilepticus)*: diazepam, clonazepam, lorazepam, fenobarbital sodic, fenitoină sodică.

B. Epilepsiile parţiale (simple şi compuse): fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, clonazepam, acid valproic, valproat de sodiu, vigabatrină, tiagabină, gabapentină, lamotrigină, sultiam.

Clasificarea preparatelor antiepileptice după elecție:

1. Preparate de prima linie (de bază) – fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, acid valproic, diazepam, etosuximidă.
2. Preparate de linia a doua (de rezervă) – acetazolamidă, lamotrigină, vigabatrină, gabapentină, trimetadionă, sultiam etc.

Clasificarea preparatelor antiepileptice după mecanismul de acțiune;

1. Acțiune membranostabilizatoare:
   - blocarea canalelor de sodiu cu împiedicarea depolarizării membranare – fenitoină, carbamazepină, acidul valproic, fenobarbital în doze mari;
   - blocarea canalelor de calciu tip T din creier cu împiedicarea depolarizării – etosuximidă, trimetadionă, fenobarbital în doze mari;
   - deschiderea canalelor de clor cu influxul lor în celulă și hiperpolarizarea membranei – benzodiazepinele, barbituricele.
2. Acumularea de GABA prin blocarea recaptării sau metabolizării și facilitării acțiunii: acid valproic, valproat de sodiu, fenitoină, vigabatrină, tiagabină, gabapentină.
3. Antagonism cu adenozina în creier – carbamazepină.
4. Împiedicarea eliberării neuromediatorilor stimulatori (glutaminatul) – lamotrigină, fenitoină, acid valproic, carbamazepină.
5. Inhibiția anhidrazei carbonice din focarul epileptic: *acetazolamidă, sultiam.*

Fenobarbitalul, preparat hipnotic, derivatul acidului barbituric. Efectul antiepileptic se manifestă în doze subhipnotice.

Mecanismul de acțiune. Inhibă excitabilitatea neuronilor focarului epileptic. În cazul administrării îndelungate se cumulează și poate provoca dependență medicamentoasă.

Fenitoina (Difenina[R]) – posedă acțiune antiepileptică selectivă (tab. 32).

Mecanismul de acțiune. Contribuie la eliminarea activă din neuronii creierului a ionilor de Na^+, scade excitabilitatea acestora și mărește în el conținutul de GABA. Se absoarbe bine din tubul digestiv, se metabolizează în ficat, sub formă de metaboliți se elimină din organism prin rinichi. Reducerea conținutului preparatului în plasmă cu 50% are loc timp de 20-30 de ore. Spre deosebire de fenobarbital, nu exercită influență deprimantă generală asupra SNC.

Efecte adverse. Vertij, tremor, nistagm, diplopie, gingivită hiperplastică, nauzee, vomă, reacții alergice.

Primidonul (Hexamidină[R]) – derivatul pirimidinei. După structura chimică se aseamănă cu fenobarbitalul, însă este mai puțin activ și toxic (tab. 32).

Efecte adverse. Poate provoca cefalee, nauzee, ataxie, reacții alergice.

Beclamida (Cloracon[R]) – face parte din β-clorpropionamidei. Posedă activitate anticonvulsivantă pronunțată.

Mecanismul de acțiune. Oprimă transmisia impulsurilor de la căile piramidale și segmentare spre motoneuronii măduvei spinării.

Efecte adverse. Acționează negativ asupra ficatului, măduvei osoase, rinichilor.

Carbamazepina – derivatul dibenzazepinei. Efectul antiepileptic se asociază cu cel psihotrop – ameliorează dispoziția, activitatea vitală. Este eficientă, de regulă, în crizele psihomotorii. Poate fi utilizată și în crizele epileptice – majore și minore (tab. 32).

Efecte adverse. Dispepsie, vertij, cefalee, dereglarea acomodației, leucopenie, trombocitopenie.

Trimetadiona – derivatul oxazolidionelor.

Mecanismul de acțiune. Inhibă reflexele polisinaptice ale măduvei spinării, scade labilitatea neuronilor de aici. Este efectivă în crize epileptice minore. Manifestă și activitate analgezică. Se absoarbe bine în tubul digestiv, distribuindu-se uniform în organism. În ficat scindează prin demetilare și se elimină lent din organism. În cazul administrării îndelungate cumulează. Se utilizează în crize epileptice minore și în echivalentele psihice și vasomotorii.

Efecte adverse. Provoacă somnolență, nauzee, cefalee, vertij, fotofobie, reacții alergice, modificări din partea sistemului sanguin (anemie, monocitoză, agranulocitoză, trombocitopenie). Rareori hepatite, nefroze, ataxie, dereglarea memoriei, halucinații.

Contraindicații. Boli de sânge, maladii renale, hepatice, afecțiuni ale nervului optic, sarcină.

Etosuximida – reprezentantul grupei succimidelor (tab. 32).

Mecanismul de acțiune. Deprimă activitatea GABA-transferazei, ceea ce indică la influența preparatului asupra proceselor de transmisie sinaptică, contribuie la acumularea mediatorilor cu efect inhibitor în SNC. Este mai puțin toxică decât trimetina.

Indicații. În crizele epileptice majore și mioclonice.

Efecte adverse. Micșorarea poftei de mâncare, dureri abdominale, diaree, nauzee, vomă, cefalee, somnolență, ataxie, eozinofilie, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică. Rareori deregleаză funcția renală, pot surveni reacții alergice.

Contraindicații. Maladii ale sângelui, renale, hepatice, ale nervului optic; sarcina, hipersensibilitate față de preparat.

Acidul valproic este deosebit de eficient în toate formele de epilepsie (tab. 32).

Mecanismul de acțiune este complex. Compusul blochează canalele rapide de sodiu, ceea ce îl face eficient în controlul convulsiilor tonico-clonice și al crizelor parțiale. Inhibă enzima GABA-transferaza, creând condiții pentru acumularea GABA în structurile centrale. Prin acest mecanism, acidul valproic este eficient în terapia crizelor parțiale și generalizate mioclonice.

Lamotrigina blochează canalele de sodiu, crescând perioada refractară a celulei nervoase. Se utilizează în convulsiile induse prin electroșoc și în tratamentul crizelor epileptice, rezistente la altă terapie (în asociere cu un alt agent medicamentos). Substanța se absoarbe bine digestiv și este metabolizată prin glucuronoconjugare. Perioada de înjumătățire este de 10-30 de ore. Se elimină renal. Poate induce greață, vomă, atonie, dizartrie, amețeli etc (tab. 32).

În *status epilepticus* eficiența terapeutică se obține la administrarea intravenoasă a diazepamului și clonazepamului (tab. 32). Concomitent, parenteral pot fi administrate săruri saline ale fenobarbitalului, fenitoinei și preparate anestezice inhalatorii.

Vigabatrina este eficientă în crizele parțiale. Inhibă ireversibil GABA- aminotransferaza, enzima ce degradează GABA.

Tiagabina – blocant reversibil al GABA. Reducerea atenției și afazia sunt reacțiile adverse caracteristice pentru tiagabină și vigabatrină.

Derivați cu structură diferită

Diazepamul se folosește în starea de rău epileptic.

Clonazepam are acțiune antiepileptică marcată, fiind activ în toate formele de epilepsie.

Inhibitori ai anhidrazei carbonice

Sultiam este activ în crizele psihomotorii, crize jacksoniene și crize generalizate. Unul din metaboliți are proprietăți antiepileptice.

Acetazolamida – preparat diuretic, eficient în crizele minore.

Tabelul 32

Preparatele antiepileptice

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Fenitoină (*Phenytoinum*)	Comprimate, 0,117 g	Peroral, câte 0,117 g
2.	Primidon (*Primidonum*)	Comprimate, 0,25 g	Peroral, câte 0,25 g de 1-3 ori pe zi
3.	Etosuximidă (*Ethosuximidum*)	Capsule, 0,25 g	Peroral, câte 0,25 g de 1-3 ori pe zi
4.	Acid valproic (*Acidum valproicum*)	Comprimate, 0,3 g; drajeuri, 0,3 g; capsule, 0,3 g; Sirop, 5,7% în flacoane de 100 și 150 ml; pulbere parenterală, 400 mg în flacoane	Peroral, câte 0,5-1,2 g de 3 ori pe zi; intravenos – 5-10 mg/kg/zi
5.	Clonazepam (*Clonazepamum*)	Comprimate, 0,001 g	Peroral, câte 0,001-0,002 g
6.	Carbamazepina (*Carbamazepinum*)	Comprimate, 0,2 g; 0,4 g	Peroral, câte 0,2-0,4 g
7.	Lamotrigină (*Lamotriginum*)	Comprimate, 0,025 g 0,05 și 0,1 g	Peroral, câte 0,025-0,1 g

5.5. Antiparkinsonienele

Descrisă pentru prima oară de către James Parkinson (1817) ca *paralysis agitans,* boala Parkinson se caracterizează prin prezența a patru simptome principale:

- rigiditate musculară, consecință a deteriorării mecanismului inhibitor central;
- tremor involuntar în repaus, care se atenuează uzual, în timpul mișcărilor voluntare;
- scăderea forței de contracție a musculaturii striate;
- hipokinezie, cu tulburări de postură și echilibru.

Boala și sindromul parkinsonian sunt determinate de apariția unor leziuni de-

generative ale neuronilor dopaminergici din corpul striat (nucleul caudat şi putamen) şi substanţa neagră. Aceste leziuni se soldează cu reducerea substanţială a concentraţiei de dopamină (peste 80%). Din aceste considerente, unul din principiile de bază ale farmacoterapiei parkinsonismului prezintă înlăturarea deficitului de dopamină cu ajutorul administrării predecesorului său – L-DOPA, care traversează barierele tisulare şi se transformă sub influenţa dopa-decarboxilazei în dopamină. Creşterea activităţii sistemului dopaminergic este posibilă, de asemenea, din contul amplificării eliminării dopaminei sau deprimării recaptării ei neuronale.

Structurile nervoase menţionate conţin, de asemenea, o concentraţie semnificativă de acetilcolină, alături de enzimele implicate în sinteza şi hidroliza ei; neuronii colinergici nu sunt afectaţi în boala Parkinson.

În condiţii normale, neuronii dopaminergici inhibă mediaţia GABA-ergică la nivelul corpului striat, în timp ce neuronii colinergici exercită un efect stimulator. Această relaţie antagonistă între mediaţia dopaminergică şi cea colinergică asigură controlul extrapiramidal al activităţii musculaturii striate. În parkinsonism, acest control devine ineficient, ca urmare a dezechilibrului funcţional dintre cele două tipuri de medicaţie, determinat de deficienţa sistemului dopaminergic. În consecinţă, terapia bolii Parkinson are la dispoziţie două modalităţi farmacodinamice raţionale, în scopul echilibrării relaţiei dintre releul dopaminergic şi cel colinergic, care se realizează prin:

- redresarea mediaţiei dopaminergice;
- deprimarea activităţii colinergice excesive.

Clasificarea preparatelor antiparkinsoniene:

A. Preparate dopaminergice:

I. Preparatele ce restabilesc fundalul de dopamină: levodopa şi preparatele ei combinate (madopar, nakom, sinemet).

II. Agoniştii dopaminergici:

1) cu acţiune directă – dihidroergocriptină, bromocriptină, pergolid, lisurid, lergotril, piridedil, pramipexol, ropinirol.

2) cu acţiune indirectă – selegilină, amantadină.

B. Preparatele colinolitice (colinoblocantele centrale): trihexifenidil, atropină, difeniltropină, benzatropină, triperidină, dietazină.

C. Preparatele ce inhibă receptorii NMDA - glutamatergici: – amantadină.

D. Inhibitori selectivi ai COMT: tolcaponă, entacaponă.

E. Alte antiparkinsoniene: biperiden, metixen, clorfenoxamină (antihistaminic), amfetamine.

F. Adjuvante: H_1- antihistaminicele, tranchilizantele, miorelaxantele centrale, antidepresivele, antiinflamatoriile nesteroidiene, colinoliticele periferice, β-adrenoliticele, nimodipina etc.

Levodopa este izomerul levogir al dioxifenilalaninei, fiind predecesorul dopaminei. Se absoarbe bine din tractul gastrointestinal metabolizându-se prin decarboxilare, conjugare, reaminare şi O-metilare. Efectul maxim se constată peste 25-30 de ore. Eliminarea se realizează prin rinichi (tab. 33).

Levodopa prezintă predecesorul metabolic al dopaminei şi noradrenalinei. La

administrarea preparatului în organism crește conținutul catecolaminelor în SNC, ceea ce amplifică mediația adrenergică. Preparatul mărește volumul mișcărilor, atenuează tremorul.

Indicații. Boala Parkinson, parkinsonism simptomatic.

Efecte adverse. Unul din efectele adverse principale prezintă dezvoltarea toleranței (atenuarea efectului curativ al levodopei). Concomitent pot fi semnalate nauzee, vomă, anorexie, insomnie, flașing, hipotonie ortostatică, aritmie, midriază, amplificarea tremorului.

Contraindicații. Glaucom, afecțiuni grave ale sistemului cardiovascular, hipertensiune arterială, boli ale sângelui, tulburări exprimate ale funcției hepatice, renale, glandelor endocrine, primul trimestru de sarcină, alăptarea, copii până la 12 ani.

În scopul reducerii efectelor adverse, îndeosebi dezvoltarea toleranței, și amplificării efectului curativ al L-Dopei, s-au sintetizat preparate ce conțin L-Dopa și inhibitori ai decarboxilării ei extracerebrale, la care se referă:

Nacomul[R] – conține 0,25 g de levodopă și 25 mg de carbidopă (tab. 33).

Madoparul[R] – conține 0,25 g levodopă și 50 mg de benserazid (blocant al dopadecarboxilazei, mărește nivelul dopaminei în țesutul cerebral.

La stimulatorii receptorilor dopaminergici se referă *bromocriptina*. După structura chimică, este un derivat semisintetic al alcaloizilor de ergot. Stimulează receptorii D_2-dopaminergici, suprimă producția prolactinei și a hormonului de creștere. Exercită efecte comparabile cu levodopa, durata acțiunii fiind de 6 -8 ore.

Efecte adverse. Greață, vomă, hipotensiune ortostatică, diskinezie, constipație.

Selegilina (Deprenil[R]*)* – inhibitor a MAO-B, inhibă procesele de inactivare a dopaminei. Se utilizează în combinație cu levodopa (tab. 33).

Avantaje:

- tratamentul precoce cu selegilină întârzie cu 6-9 luni necesitatea tratamentului cu levodopa;
- asocierea selegilinei în tratamentul cu levodopa ameliorează unele efecte secundare ale levodopei (obișnuința și efectul rebound).

În caz de supradozare apar efectele de tip amfetaminic: agitație psihomotorie, anxietate, insomnii, halucinații.

Tolcapona, entacapona sunt inhibitori ai COMT. În asociere cu levodopa și inhibitori de dopa-decarboxilază duc la reducerea dozei de levodopa.

Amantadina clorhidrat (Midantan[R]*)* blochează receptorii glutamici NMDA și, în acest mod, diminuează influența stimulatoare excesivă a neuronilor glutaminici corticali din neostriatum, ce se dezvoltă pe fundalul insuficienței dopaminei. Ultima atenuează manifestările clinice ale bolii Parkinson – rigiditate, tremor, akinezie. Amantadina posedă și acțiune neuroprotectorie față de neuronii substanței negre datorită inhibiției receptorilor NMDA a neuronilor menționați și reducerii pătrunderii ionilor de calciu în celulă (tab. 33).

Amantadina se utilizează în tratamentul bolii Parkinson și parkinsonismului simptomatic (postencefalic sau cerebrovascular), preponderent în cazul, când levodopa este contraindicată. Ameliorarea stării bolii are loc după 1-2 zile și mai mult, iar efectul maxim se înregistrează peste câteva zile, uneori săptămâni.

Reacții adverse: insomnie, halucinații, hipotensiune ortostatică, dispepsie, cefalee. Pentru a reduce efectele adverse, este adecvată utilizarea combinată cu levodopa.

Lisurid - derivat ergotic semisintetic cu efecte dopaminergice și serotoninergice postsinaptice. Este util în doze de 5mg/zi asociat cu levodopa.

Pergolid - derivat ergotic sintetic. Doza de 1 mg este echiactivă cu 10 mg bromocriptină. Este eficient în doză de 2-4 mg/zi asociat cu levodopa.

Pramipexol - medicament nou, agonist al D_2 - dopaminoreceptorilor. Este contraindicat în ulcer gastric.

MEDICAȚIA ANTICOLINERGICĂ

Combate: rigiditatea, tremorul, sialoreea. Nu influențează hipokinezia.

Trihexifenidilul (Ciclodol[R]). Se absoarbe bine din tubul digestiv și comparativ rapid se excretă renal – 60% sub formă de metaboliți, restul în stare neschimbată.

Trihexifenidilul este un blocator central și periferic al sistemelor colinergice, predominând acțiunea centrală. Este mai eficient în contextul rigidității musculare, practic neacționând asupra tremorului. Diminuează evident sialoreea (tab. 33).

Indicații. Boala Parkinson, ateroscleroza postencefalică, boala Little (diplegia spastică infantilă), paralizii spastice cauzate de dereglarea sistemului piramidal și extrapiramidal, profilaxia și tratamentul tulburărilor extrapiramidale în cadrul farmacoterapiei cu neuroleptice.

Efecte adverse. Xerostomie, tahicardie, creșterea tensiunii intraoculare, constipații, retenția urinei, reacții alergice; în caz de ateroscleroză exprimată – anxietate, greață, vomă, euforie.

Contraindicații. Glaucom, fibrilație atrială, afecțiuni hepatice și renale, maladii cardiovasculare, hipertensiune arterială, ateroscleroză exprimată.

Atropina este eficace în doze mari, mai ales contra hipertoniei, dar ameliorează și hipokinezia, sialoreea și comportamentul bolnavilor, fără a modifica evoluția bolii. Posologia începe cu doze mici, ¼ mg până la 5- 10 mg/zi, la aceste doze apărând efecte adverse tipice.

Difeniltropina clorhidrat (Tropacină[R]) după proprietățile farmacologice este similară cu atropina. Comparativ cu ultima este mai puțin activă față de M-colinoreceptorii periferici. Tropacina posedă proprietăți ganglioplegice. Exercită acțiune spasmolitică asupra musculaturii netede a organelor interne și vaselor sanguine.

Indicații. Parkinsonismul de orice etiologie (idiopatic, postencefalitic, aterosclerotic); afecțiunile extrapiramidale provocate de neuroleptice, pareze și paralizii spastice.

În tratamentul parkinsonismului uneori se utilizează și alte colinoblocante centrale: triperidenul, dinezina și altele.

Toate preparatele antiparkinsoniene enumerate nu se referă la remediile tratamentului etiotrop. Ele doar înlătură sau atenuează sindromul parkinsonismului, astfel efectul curativ persistă numai în decursul administrării lor.

ALTE ANTIPARKINSONIENE

Biperidenul exercită efecte similare trihexifenidilului.

Metixena este o tioxantenă, care exercită acțiune anticolinergică.

Clorfenoxamina (antihistaminic) posedă un efect miorelaxant central, util în parkinsonism.

Amfetaminele:

- eliberează dopamina și noradrenalina presinaptică;
- inhibă recaptarea dopaminei și noradrenalinei.

Ameliorează starea generală, au efect slab asupra rigidității. În parkinsonismul idiopatic produc ameliorări 20%. Datorită dependenței nu sunt utile terapeutic.

Tabelul 33

Preparatele antiparkinsoniene

Nr.	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Levodopă *Levodopum*	Comprimate, 0,5; 0,25 g	Peroral, câte 0,25-0,1 g
2.	Nacom *Nacomum*	Comprimate, 0,25 g.	Peroral, câte 0,25 g de 3 ori pe zi
3.	Amantadină *Amantadinum*	Comprimate filmate, 0,1 g	Peroral, câte 0,05-0,1 g
4.	Selegilină *Selegilinum*	Comprimate, 0,005 și 0,01 g	Peroral, câte 0,005-0,01 g pe zi
5.	Trihexifenidil *Trihexyphenidilum*	Comprimate, 0,002 g	Peroral, câte 0,001-0,1 g

5.6. Analgezicele

În transmiterea și perceperea impulsurilor nociceptive, în algie și analgezie, sunt implicate două mari categorii de sisteme:

- sistemul opioid endogen (antalgic), în corelație cu sistemul substanței P (algic) și peptidele antiopioide;
- sistemul monoaminergic spinal (adrenergic și serotoninergic).

Durerea poate declanșa:

- reflexe intense,
- tulburări respiratorii,
- șocuri.

Pentru combaterea durerii, pot fi utilizate medicamente ce acționează la diferite nivele ale căilor și perceperii durerii:

a) împiedicarea formării impulsului nervos în terminațiile senzitive:

- anestezice locale,
- miorelaxante,
- antispastice,
- vasodilatatoare sau vasoconstrictoare,
- antianginoase,
- antiinflamatoare.

b) împiedicarea transmiterii influxului nervos, prin fibre senzitive: anestezice locale;
c) împiedicarea perceperii durerii la nivelul centrilor de integrare:
- neselectivă: anestezice generale;
- selectivă:
• influențarea perceperii: analgezice antipiretice;
• influențarea perceperii și reacției la durere: analgezice morfinomimetice.

Substanțele analgezice – preparate care deprimă selectiv sensibilitatea algică fără dereglarea conștiinței.

Clasificarea analgezicelor

1. Preparate cu acțiune preponderent centrală:

1.1. Analgezice opiacee – stupefiante: morfină, trimeperidină, fentanil, sufentanil, metadonă, dextromoramidă, dextrometarfan, butorfanol, buprenorfină, pentazocină, piritramină etc (tab. 34).

1.2. Preparate neopiacee – nestupifiante:

- Analgezice antipiretice (derivații paraaminofenolului): paracetamol (acetaminofen), fenacetină.
- Preparate din diverse grupe cu efect analgezic: clonidină, amitriptilină, imipramină, ketamină, carbamazepină, valproat de sodiu, baclofen, somatostatină, calcitonină (tab. 37).

1.3. Analgezice cu acțiune mixtă - tramadol.

2. Preparate cu acțiune preponderent periferică – analgezice nestupefiante (preparatele sunt expuse în compartimentul antiinflamatoare nesteroidiene).

5.6.1. Analgezicele stupefiante și antagoniștii lor

Combaterea durerii, prin mecanism nervos central, reprezintă principalul efect al acestei clase de substanțe, care generează însă și alte acțiuni în cadrul SNC, teritoriul vascular, renal, respirator etc.

Analgezicele stupefiante (opiacee), spre deosebire de cele nestupefiante, se caracterizează prin:

1. Efect analgezic exprimat în traume, infarctul de miocard, tumori.
2. Influență specifică asupra SNC (dezvoltarea euforiei, dependenței fizice și psihice, toleranței, sindromului de abstinență).
3. Prezența antagoniștilor specifici.

Efectele farmacologice ale analgezicelor opiacee și antagoniștilor lor sunt determinate de interacțiunea cu receptorii opiacei localizați atât în SNC, cât și în țesuturile periferice. Se disting următoarele tipuri de receptori opiacei – miu, kapa, delta, sigma, epsilon. Liganzii endogeni ai acestor receptori prezintă encefalinele, endorfinele. Din aceste considerente, preparatele date sunt definite analgezice opiacee.

În sens etimologic, denumirea de *opiu* provine de la cuvântul grecesc ce definește noțiunea de "suc" și se referă la picăturile de lichid, de culoare albicioasă, care se obțin prin incizarea capsulelor de mac alb *(Papaver somniferum album)* imediat după căderea petalelor. Sucul se oxidează rapid în contact cu aerul, colorându-se în

maro şi, prin urmare, se transformă într-un material de consistenţă moale, care reprezintă opiul. Ultimul conţine peste 20 de alcaloizi (principii active), împărţiţi în mai multe grupe, în funcţie de structură.

Tabelul 34

Clasificarea analgezicelor opiacee

I.	
Grupa	***Preparatele***
Derivaţii fenantrenei	morfină, hidromorfonă, oximorfonă, omnopon, codeină, hidrocodon, oxicodon, nalbufină, buprenorfină
Derivaţii fenilheptilaminei (difenilmetanului)	metadonă, dextropropoxifen, dextromoramidă, piritramid
Derivaţii fenilpiperidinei	trimeperidină, fentanil, sufentanil, alfentanil, difenoxilat, petidină
Derivaţii morfinei	levorfanol, butorfanol
Derivaţii acidului ciclohexancarbonic	tilidină
Derivaţii benzomorfanei	pentazocină, ciclazocină, dezocină
Diverse grupe	tramadol
II. După afinitatea faţă de receptorii opioizi	
Agonişti μ şi κ	morfină, codeină, hidromorfonă, oximorfonă, oxicodonă, petidină, metadonă, dextromoramidă, propoxifen, trimeperidină, piritramină, tilidină, fentanil, sufentanil, alfentanil
Agonişti parţiali (μ) şi agonişti-antagonişti (κ)	buprenorfină
Agonişti parţiali κ şi antagonişti μ	butorfanol, pentazocină, nalbufină, nalorfină
Antagonişti μ şi κ	naloxonă, naltrexonă, nalmefenă, diprenorfină

Mecanismul analgeziei opiaceelor în general s-ar datora interacţiunii acestora cu receptori specifici numiţi „receptori morfinici", receptori naturali ai unor substanţe endogene numite „morfin - like"sau endorfine. Opioidele se comportă ca agonişti endorfinici.

Opioidele endogene şi celelalte endorfine se fixează de receptori specifici ai căror acţiune este responsabilă de multiplele efecte ale acestor peptide fiziologice.

Au fost descrise mai multe tipuri de receptori opioizi. Afinitatea diverselor peptide de tip endorfinic pentru unul sau altul dintre aceşti receptori este inegală (tab. 35).

Acţiunea asupra receptorilor endorfinici determină micşorarea activităţii adenilatciclazei membranare specifice, cu scăderea de AMPc în neuronii respectivi.

A fost descrisă, de asemenea, o diminuare a concentraţiei Ca^{2+} în creier.

Tabelul 35

Afinitatea peptidelor endorfinice față de receptorii opiozi

Parametrii	*Receptorii opioizi*		
	μ (miu)	***δ (delta)***	***κ (kapa)***
Subtipurile	μ_1; μ_2	δ_1; δ_2	κ_1; κ_2
Agoniștii endogeni	β-endorfina, enkefalinele	Leu-enkefalina, β-endorfina, dinorfine	dinorfine
Sistemul efector	- adenilatciclaza cuplată prin intermediul proteinei Gi duce la micșorarea conținutului AMPc; - cuplat cu canalele pentru K^+ prin intermediul proteinei G_0 cu creșterea influxului K^+ și hiperpolarizarea membranară	ca și la μ	- cuplate cu canale de Ca^{2+} prin intermediul proteinei G_0 cu diminuarea influxului de Ca^{2+} în celulă, reducerea eliberării mediatorilor și a transmisiei
Efecte farmaco-logice	μ_1-RO: controlul inhibitor asupra transmiterii și percepției durerii preponderent la nivelul supraspinal, euforie, sedare, dependență psihică, creșterea tonusului musculaturii netede, mioză, efect emetizant - μ_2-RO: inhibarea respirației, analgezie spinală, încetinirea tranzitului intestinal	- analgezie spinală; - efecte endocrine (hormonul de creștere); - efecte vegetative (hipotensiune); - comportament de învățare de recompensă	κ_3 – RO: analgezie supraspinală κ_2 – RO: rol necunoscut κ_1 - analgezie spinală, - sedare, disforie

Mecanismul acțiunii analgezice este determinat de:

1. Deprimarea procesului de transmisie interneuronală a impulsurilor algice în partea centrală a căii aferente la nivelul măduvei spinării, porțiunilor centrale ale mezencefalului și diencefalului, anumitor porțiuni ale creierului ca rezultat al:

a) interacțiunii cu receptorii opiacei miu-1 supraspinali și, de asemenea, cu receptorii opiacee miu- și capa- spinali;

b) inhibării activității adenilatciclazei, canalelor de calciu (pentru unele preparate și de potasiu);

c) hiperpolarizării membranei neuronale;

d) diminuării eliminării neurotransmițătorilor durerii, legată de stimulația nociceptică: a peptidei-substanță P, colecistokininei, somatostatinei, L-glutaminei ș.a.

2. Dereglarea percepției subiectiv emotive a aprecierii durerii și reacțiilor la ea (în urma influenței analgezice și tranchilizante).

Preparatul de referință din cadrul analgezicelor opiacee este *morfina* (tab. 38), care a fost extrasă din opiu de către farmacistul german Sertiurner în anul 1806.

Farmacocinetica. Absorbția morfinei în tractul gastrointestinal este individuală (sunt relatări despre absorbție satisfăcătoare și moderată). În plasma sanguină formează complexe cu proteinele. Se distribuie în toate organele și țesuturile. Penetrează bariera placentară și, de asemenea, se determină în laptele matern, mai dificil traversează bariera hematoencefalică. Se metabolizează în principal în ficat, se elimină cu bila, este posibilă reabsorbția (circulația enterohepatică). Ulterior morfina în stare neschimbată și conjugații ei se elimină exclusiv prin rinichi și în cantități mici cu masele fecale. Efectul se manifestă la administrarea perorală peste 20-30 de min, intramusculară – peste 10-15 min, intravenoasă – peste 1 minut.

Farmacodinamia. Influența morfinei asupra diverșilor receptori opiacei determină mozaicitatea acțiunii lui asupra SNC.

Morfina deprimă:

1. Anumite zone ale scoarței și formațiunii reticulare, ceea ce determină efectele somnifere și tranchilizante.
2. Centrul respirator, diminuând sensibilitatea lui către bioxidul de carbon și, prin acțiune reflectorie, induce micșorarea frecvenței respiratorii (apariția respirației Cheyne-Stokes).
3. Centrul vasomotor (provocând hipotensiune).
4. Centrul termoreglator – scade temperatura corpului.
5. Centrul tusiv al trunchiului cerebral (se inhibă reflexul tusei).
6. La unele persoane centrul vomei.
7. Reflexele polisinaptice.

Morfina excită:

1. Centrii hipotalamusului, responsabili de emoție (provoacă euforie).
2. Centrii nervului oculomotor (mioză, intensificarea secreției hormonului antidiuretic și micșorarea diurezei).
3. Centrul nervului vag (provoacă bradicardie).
4. Zona hemoreceptoare *(trigger zone),* dislocate la fundul ventriculului IV și care stimulează centrul vomitiv.
5. Centrii măduvei spinării, cu creșterea tonusului sfincterilor.
6. Reflexele monosinaptice (genu-cubital).

Morfina acționează asupra receptorilor opiacei ai organelor cu musculatură netedă, mărind tonusul bronhiilor (favorizează, de asemenea, eliminarea histaminei), intestinului, sfincterului Oddi, căilor biliare, ureterelor (îngreunarea micțiunii). Scade secreția pancreasului, eliminarea bilei, ceea ce duce la stoparea propulsării chimului prin intestin și instalarea constipației.

Indicații. Dureri stabile, cauzate de traume, intervenții chirurgicale, infarct de miocard, tumori maligne, tusea, ce prezintă pericol vital, dispnee exprimată, insuficiență cardiacă, edem pulmonar.

Intoxicația acută cu morfină se manifestă prin (tab. 36):

1. Pierderea cunoștinței, stare stuporoasă.
2. Deprimarea respirației, apariția respirației Cheyne-Stokes, hipoxie exprimată, acidoză tisulară, cianoza pielii și mucoaselor.
3. Inhibiția centrului vasomotor – hipotensiune arterială. Creșterea permeabilității vasculare.
4. Excitarea nervului oculomotor-mioză.
5. Stimularea centrului nervului vag – bradicardie.
6. Hipertonie musculară, bronhospasm, convulsii tonico-clonice.
7. Dereglarea termoreglării, scăderea temperaturii, acidoză.

Tabelul 36

Asistența medicală în intoxicația acută cu morfină

Nr. d/o	***Înlăturarea și detoxicarea toxinei***	*Nr. d/o*	***Restabilirea funcțiilor vitale ale organismului***
1.	Spălătură gastrică repetată cu soluție de permanganat de potasiu de 0,02%	1.	Soluție atropină sulfat 0,1%-1ml subcutan
2.	Purgativ salin: sulfat de magneziu, sulfat de sodiu-30,0	2.	Inhalarea oxigenului
3.	Diureză forțată	3.	Analeptice respiratorii: etimizol, sol. 1,5%-2,4 ml intramuscular, intravenos de 1-2 ori pe zi, ventilarea artificială a plămânilor, 2 ml de cordiamină subcutanat
4.	Administrarea intravenoasă a soluției de hidrocarbonat de sodiu 4%, glucoză 5%, clorură de sodiu 0,9%	4.	Încălzirea corpului
5.	Dializă peritoneală	5	Soluție clorură de tiamină 5%-3 ml intramuscular
6.	Soluție nalorfină clorhidrat, soluție naloxonă clorhidrat, 0,04%-1,2 ml intravenos cu repetare peste 10-15 min (însă nu mai mult de 8 ml)		

În dependență medicamentoasă se indică preparate din grupul agoniștilor – antagoniștilor, antagoniștilor specifici, tranchilizantelor, antidepresantelor, nootropelor, vitaminelor.

Hidromorfona are o potență de cinci ori mai mare decât morfina, durata de acțiune fiind mică: 2-3 ore. Efectele sunt asemănătoare cu cele ale morfinei. Se asociază cu parasimpatoliticele pentru diminuarea efectului vagal (atropină și scopolamină).

Oximorfona, compus semisintetic de tip morfină, posedă potență și mai mare cu eficacitate asemănătoare.

Heroina (diacetil morfina) are efect rapid și durată scurtă. Induce deprimare respiratorie, efect euforizant foarte puternic. Cele două legături etenice se scindează în organism cu formare de morfină. Accidentele mortale pot apărea la depășirea dozei. Traversează cel mai bine bariera hematoencefalică.

Codeina diferă de morfină prin:

1. Deprimarea mai redusă a centrului respirator.

2. Influența mai mică asupra musculaturii intestinului și proceselor metabolice.
3. Se utilizează în calitate de preparat antitusiv în tusea neproductivă.

Omnoponul:

1. Este un preparat neogalenic (o sumă de alcaloizi ai opiului, unde conținutul morfinei constituie 50%).
2. Mai puțin crește tonusul musculaturii netede (conține papaverină).
3. Concomitent cu utilizările terapeutice ale morfinei, se întrebuințează în durerile însoțite de spasmul musculaturii netede.

Etilmorfina, după proprietățile farmacologice, este similară morfinei, însă exercită acțiune antitusivă mai pronunțată. Se utilizează în calitate de preparat antitusiv și în oftalmologie: cheratite, infiltrate (posedă acțiune iritantă, care duce la dezvoltarea analgeziei și ameliorarea circulației limfatice).

Hidrocodona este un antitusiv mai puternic. În unele țării este supus legislației stupefiantelor.

Oxicodona este analgezic de tip morfinic. Produce dependență. Se folosește în doză de 5 mg în asociere cu analgezic antipiretic.

Trimeperidina (Promedol[R]), spre deosebire de morfină:

1. Prezintă un preparat sintetic.
2. Cedează după activitatea analgezică.
3. Este mai puțin toxică.
4. Influențează mai puțin centrii trunchiului cerebral.
5. Micșorează tonusul muscular al bronhiilor, colului uterin, ureterelor, spasmează mai moderat mușchii căilor biliare și intestinului.
6. Intensifică activitatea contractilă a miometrului.
7. Se utilizează și în durerile cauzate de spasmul căilor biliare, ureterelor și intestinului.

Particularitățile fentanilului (tab. 36) în raport cu morfina:

1. Prezintă un preparat sintetic.
2. După proprietățile analgezice este mai activ.
3. Este mai toxic.
4. Acționează mai rapid la administrarea intravenoasă (peste 1-3 min), însă pe o durată scurtă (20-30 de min). În administrare intramusculară efectul maximal se instalează peste 3-10 minute.
5. Provoacă inhibiția exprimată a centrului respirator (până la apnee), cauzează rigiditatea musculaturii toracice și a peretelui abdominal.
6. Se indică, de regulă, în neuroleptanalgezie în asociere cu droperidol și în ataractanalgezie în combinație cu diazepam.

Neuroleptanalgezia se caracterizează prin:

1. Toxicitate redusă.
2. Posibilitatea blocării conductibilității impulsurilor nervoase la diferite niveluri ale SNC, asigurând sumarea efectelor analgezice, pe de o parte a analgezicului opioid-fentanilului, pe de altă parte – a neurolepticului droperidol.
3. Spectrul larg al acțiunii curative.
4. Reversibilitate și dirijabilitate după anestezie, efect antișoc, efect sedativ.

Ataractanalgezia diferă de neuroleptanalgezie prin utilizarea tranchilizantului diazepam în locul neurolepticului droperidol.

Metadona este un derivat de difenilmetan. Are $^{T1/2}$ lung (35 ore), ceea ce duce la tendința de acumulare cu apariția sindromului de abstinență benignă (simptome moderate). Aceste proprietăți permit folosirea metadonei pentru substituirea morfinei sau altor opioide în vederea evitării sindromului de abstinență grav. Are potența de 2-4 ori mai mare decât morfina, efect analgezic intens, cu o durată de 4-6 ore. Este stupefiant, euforizant, deprimant al respirației. În cure de detoxicație, heroina se înlocuiește cu metadona (utilizat în practica psihiatrică).

Dextromoramida face parte din aceeași grupă chimică cu metadona. Are efect euforizant. Se utilizează pentru combaterea durerilor intense. Analgezic cu acțiune intensă și potență mare, produce hipotensiune.

Dextropropoxifen - derivat cu efect mai redus, utilizat ca și codeina. În dureri cronice poate fi asociat cu analgezice antipiretice.

Pentazocina (tab. 38), spre deosebire de morfină:

1. Este un preparat sintetic.
2. Cedează după activitatea analgezică și durata acțiunii.
3. Mai rar provoacă dependență medicamentoasă.
4. Deprimă mai puțin respirația.
5. Mai rar se dezvoltă constipații.
6. Induce creșterea tensiunii arteriale și tahicardie.

Ciclazocina – derivat de benzomorfan, înrudit cu pentazocina. Se utilizează la foștii morfinomani după detoxicare pentru a evita recăderile. Diminuează efectele opioidelor. Dozele mari luate timp îndelungat pot provoca dependență.

Buprenorfina este un agonist parțial pe receptorul miu, în doză mare - antagonist. Produce efect euforizant. Are potență foarte mare, de 40 de ori mai mare decât morfina.

Butorfanolul (tab. 38), mai activ decât morfina, de 3-5 ori, după proprietățile farmacologice, este similar pentazocinei, mărește tensiunea în artera pulmonară și sporește lucrul cordului, de aceea nu se recomandă în infarctul de miocard. Comparativ cu morfina, într-o măsură mai mică deprimă respirația, mai rar induce dependență medicamentoasă. Se administrează intravenos sau intramuscular, uneori intranazal (peste 3-4 ore).

La preparatele analgezice opiacee se referă și analgezicul cu durată scurtă de acțiune *Piritramida (Dipidolor*[R]*)*, eficientă în dureri de diversă origine, îndeosebi în intervențiile chirurgicale. Este posibilă întrebuințarea pentru neuroleptanalgezie, ataractanalgezie (tab. 38).

Tilidina (Valoron[R]*)*, derivatul acidului carbonic, se indică *per os* sub formă de picături (exercită acțiune rapidă) și, de asemenea, sub formă de supozitoare și injecții în caz de dureri cauzate de traume, intervenții chirurgicale, combustii, tumori, infarct de miocard.

Dimenoxadololul clorhidrat (Estocină[R]*)* posedă structură similară cu M-colinoblocantele (derivatul acidului etoxiacetic). Manifestă activitate analgezică, antitusivă și moderat antiinflamatoare. După efectul analgezic este mai puțin activă decât morfina și promedolul.

În calitate de antagoniști ai analgezicelor opiacee se indică parenteral naloxonul și peroral – naltrexonul.

În caz de intoxicație este posibilă administrarea agonist-antagonistului *nalorfina clorhidrat*, care anihilează deprimarea centrului respirator, bradicardia, voma, spasmul sfincterelor aparatului digestiv.

Nalorfina manifestă activitate analgezică inferioară morfinei, inhibă moderat respirația, scade frecvența contracțiilor cardiace, îngustează pupila (mioză). În calitate de preparat analgezic, nalorfina nu se indică din cauza acțiunii psihotomimetice, apariției nauzeei și vomei.

Naltrexona are o durată de acțiune mai lungă și o biodisponibilitate mare. Blochează prelungit receptorii morfinici.

Tramadolul (Amadol[R], Mabron[R]) este un analgezic cu activitate mixtă (opioidă + neopioidă), interacționează cu receptorii opiacei și, de asemenea, influențează asupra sistemului monoaminergic, care participă reglarea conductibilității impulsurilor nervoase. Efectul analgezic este datorat diminuării recaptării neuronale a serotoninei și noradrenalinei. Exercită activitate analgezică redusă, practic nu provoacă dependență medicamentoasă. Asigură efect analgezic durabil, până la 9 ore, nu dereglează circulația sanguină, poate induce voma (tab. 38).

Preparate cu activitate slabă

Difenoxilatul este un antidiareic. Inhibă motilitatea tubului digestiv având efect constipant. Poate agrava diareea ca urmare a penetrării de către microorganisme a peretelui intestinal (*Escherichia coli, Salmonella, Shigella*) sau a colitelor pseudomembranoase induse de antibiotice. Doze mari administrate pe perioade prelungite pot cauza dependență psihică sau euforie.

Loperamidul este utilizat datorită efectului benefic în cazul unui peristaltism intestinal accentuat.

Ketorolacul (Ketanov[R]) este un preparat cu acțiune predominant analgezică, dar manifestă și efect antipiretic și antiinflamator. Se utilizează în tratamentul de scurtă durată a durerii.

Tabelul 37

Preparate din diverse grupe cu efect analgezic

Preparatul	*Particularitățile de acțiune*
Clonidina	α_2-adrenomimetic cu acțiune centrală prin influențarea nivelelor segmentare și suprasegmentare. În condiții experimentale este mai puternică ca morfina. Nu inhibă respirația și nu provoacă dependență medicamentoasă. Normalizează tulburările hemodinamice în sindromul dolor de diferită geneză și înlătură manifestările motorii și emoțional-afective. La baza mecanismului de acțiune stă stimularea α_2-adrenoreceptorilor din SNC, care participă la efectele sistemului antinociceptiv. Potențează efectele deprimantelor SNC. În condiții clinice s-a dovedit eficientă în infarctul miocardic, perioada postoperatorie, dureri de origine tumorală, în obstetrică, traume. Poate fi folosită, de asemenea, pentru premedicație în anesteziologie, precum și în sindromul de abstinență produs de opioide și etanol.

Continuare tabelul 37

Amitriptilina și imipramina	Antidepresive triciclice, efectul analgezic al cărora este cauzat, probabil, de blocada recaptării neuronale a serotoninei în căile descendente, care controlează transmisia impulsurilor nociceptive în coarnele posterioare ale măduvei spinării. Preparatele sunt eficiente îndeosebi în durerile cronice cu elemente de depresie. Însă în asociere cu remediile antipsihotice (flufenazină) se poate folosi în durerile acute determinate de neuralgia postherpetică, durerile fantomă.
Ketamina (kalipsol, ketolar)	Anestezic general intravenos cu efect analgezic cauzat de activarea receptorilor serotoninergici și opioizi. După anestezie, analgezia se menține încă 3-4 ore.
Antihistaminicele (difenhidramina etc.)	Cele de I generație, care blochează H_1-receptorii, manifestă și efect analgezic. Posibil, sistemul histaminergic participă la reglarea centrală în transmisia și perceperea durerii. Prin spectrul lor de acțiune preparatele pot influența și asupra altor mediatori, modulatori ai durerii.
Carbamazepina și valproatul de sodiu	Remedii antiepileptice cu efect analgezic. Sunt utile în durerile cronice, iar carbamazepina în neuralgia nervului trigemen.
Baclofenul	Agonistul receptorilor GABA de tip A. Manifestă și efect analgezic, care îl face binevenit în stările însoțite de dureri.

Tabelul 38

Preparate analgezice opiacee

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Modul de administrare*
1.	Morfină *Morphinum*	Comprimate, 0,01 g Fiole, sol. 1%-1 ml	Peroral și subcutanat, 0,01 g
2.	Promedol *Promedolum*	Pulbere, fiole sol. 2% - 1 ml	Subcutanat, intramuscular, intravenos, câte 1-2 ml sol. 2%
3.	Fentanil *Phentanilum*	Fiole, 0,005% -2 și 5 ml	Intramuscular, intravenos, câte 0,00005 – 0,0001 g (1-2 ml)
4.	Piritramidă *Piritramidum*	Fiole, sol. 2 ml	Intramuscular, câte 7,5-15 mg (1-2 ml)
5.	Pentazocină *Pentazocinum*	Fiole, sol. 3% - 1 și 2 ml	Subcutanat, intramuscular, intravenos, câte 0,03 g (1ml)
6.	Butorfanol *Butorphanolum*	Fiole, sol. 0,2% - 1 ml	Intramuscular, câte 2 mg, intravenos, câte 1 mg, fiecare 3-4 ore
7.	Naloxonă *Naloxoni hydrochloridum*	Fiole, sol. 0,04% - 1 ml	Subcutanat, intramuscular, intravenos, câte 0,4 g
8.	Naltrexon *Naltrexonum*	Comprimate, 0,05 g	Câte 1 comprimat timp de 5 zile și 2 comprimate sâmbăta
9.	Tramadol *Tramadolum*	Capsule, comprimate, 50 mg; picături buvabile în flacoane –10 ml; fiole, 1-2 ml; supozitoare rectale	Peroral, câte 50 mg sau 20 picături; subcutanat, intramuscular, intravenos, câte 50-100 mg; rectal, câte 100 mg

5.6.2. Analgezice nestupefiante *(antiinflamatoare nesteroidiene)*

Reprezintă o clasă de medicamente heterogenă din punct de vedere structural care asociază (în grade diferite) efecte analgezic, antipiretic şi antiinflamator. Mecanismul acţiunii antiinflamatoare este expus în capitolul XIV. Sunt denumite antiinflamatoare nesteroidiene pentru a se face distincţia de glucocorticoizi.

Particularităţile analgezicelor nestupefiante

1. Spre deosebire de analgezicele opiacee, posedă un efect analgezic mai puţin exprimat (mai frecvent se indică în cefalee, dureri dentare, mialgii).
2. Manifestă efecte analgezic, antiinflamator şi antipiretic.
3. Nu provoacă dependenţă medicamentoasă, euforie, abstinenţă, nu deprimă centrul respirator.

Clasificarea analgezicelor nestupefiante după structura chimică (tab 40):

1. Derivaţii de acid salicilic: acid acetilsalicilic (Aspirină[R]), salicilamidă (Algamon[R], Salamid[R]), salicilat de metil, colină salicilat (Sahol[R]), acetilsalicilat de lizină (Acelysin[R], Aspisol[R]), diflunisal (Dolobid[R]), Alka – Seltzer[R].

2. Derivaţii de pirazolon: metamizol (Analgină[R]), fenilbutazon (Butadion[R]), fenazonă, aminofenazonă, propifenazonă.

3. Derivaţii de paraaminofenol: paracetamol (acetaminofen), fenacetină.

Efectul analgezic al analgezicelor neopiacee (nestupefiante) se constată în durerile musculare (mialgii), articulare (atralgii), dentare, de la nivelul nervilor (nevralgii) şi, a capului (cefalee).

Mecanismul efectului analgezic constă din 2 componente:

1. Componentul periferic:

a) analgezicele neopiacee deregleazā sinteza, eliberarea şi activarea mediatorilor algici (prostaglandinelor, histaminei, serotoninei, chininelor);

b) reduce activitatea enzimelor fibrinolitice (fibrinolizinei, proteazelor).

2. Componentul central – acţionează asupra tuberozităţilor (protuberanţelor) talamice şi mărind pragul lor de excitabilitate împiedică conducerea impulsurilor dureroase spre căile aferente.

Mecanismul efectului antipiretic este, de regulă, determinat de accelerarea procesului de termoliză prin dilatarea vaselor cutanate şi intensificarea transpiraţiei ca rezultat al inhibiţiei sintezei prostaglandinei E_2 (PGE_2) şi restabilirii activităţii neuronilor structurilor termoreglatoare cerebrale (tab. 39).

Mecanismul efectului antiinflamator al antiinflamatoarelor nesteroidiene este determinat de capacitatea lor de:

1) a inhiba activitatea ciclooxigenazei, ceea ce contribuie la reducerea formării prostaglandinelor, endoperoxizilor, radicalilor liberi ai oxigenului cu deprimarea peroxidării lipidelor;
2) a bloca histidindecarboxilaza, triptofandecarboxilaza şi alte enzime şi de a reduce acţiunea histaminei, serotoninei şi altor substanţe biogene (mediatorii inflamaţiei);
3) a stabiliza membranele lizozomale, a diminua eliminarea enzimelor (proteazelor), a inhiba reacţia celulară în contextul iritaţiei flogogene, a suprima formarea complexului antigen-anticorp;

4) a diminua formarea de ATP şi de a reduce asigurarea energetică a proceselor biochimice cu rol în inflamaţie (mărind permeabilitatea vasculară şi migraţia leucocitelor);
5) a împiedica denaturarea proteinelor şi a exercita activitate anticomplementară;
6) a inhiba activitatea fosfodiesterazei, a majora concentraţia AMPc intracelular;
7) a suprima influenţa PGE_2 asupra imunităţii celulare (asupra proliferării limfocitelor-T, activităţii chilerilor naturali, sensibilităţii receptorilor asupra limfocitelor-T);
8) a micşora permeabilitatea capilarelor, a diminua activitatea hialuronidazei;
9) a exercita acţiune antiproliferativă, care constă în reducerea formării granuloamelor ca rezultat al diminuării activităţii serotoninei, bradichininei din focarul inflamator, ceea ce stimulează mitoza fibroblaştilor. În baza acestora se micşorează formarea mucopolizaharidelor şi se preîntâmpină dezorganizarea ţesutului conjunctiv;
10) salicilaţii manifestă, de asemenea, capacitatea de a stimula sinteza glucocorticoizilor.

Derivaţii de acid salicilic

Derivaţii acidului salicilic (salicilaţii) prezintă primul grup de analgezice nestupefiante şi antiinflamatoare nesteroidiene. Acidul salicilic este utilizat sub formă de unguente, paste, linimente datorită acţiunii iritante topice. În concentraţii mici (1-2%) el exercită efect cheratoplastic (stimulează maturarea epiteliului), facilitează vindecarea plăgilor, ulcerelor. În concentraţii mari (5-10%) manifestă acţiune cheratolitică în scopul descuamării indolore a epiteliului în hipercheratoză. Acidul salicilic exercită acţiune antimicrobiană, antifungică, activitate antienzimatică, scade transpiraţia, afectând glandele sudoripare.

Acidul acetilsalicilic – reprezentantul principal al salicilaţilor.

Farmacocinetica. Salicilaţii se absorb bine digestiv, maximul plasmatic atingându-se după câteva ore. De asemenea, se absorb rapid prin tegumente, în deosebi când sunt administraţi sub formă de unguente. După absorbţie, salicilaţii se leagă de proteinele plasmatice, în special de albumine.

Derivaţii de acid salicilic se distribuie larg în ţesuturile şi lichidele organismului. Traversează uşor barierele tisulare. Biotransformarea are loc preponderent în ficat. $T_{1/2}$ pentru aspirină este de circa 15 minute. Eliminarea se realizează pe cale renala.

Farmacodinamia. Acidul acetilsalicilic manifestă efecte analgezic, antiinflamator, antireumatic şi antipiretic (se va evita abuzul efectului antipiretic, deoarece febra prezintă reacţie protectoare a organismului şi inhibiţia ei în majoritatea cazurilor negativează rezultatul). Se va administra numai în caz de temperatură foarte înaltă (mai mult de 38°C), care se răsfrânge nefavorabil asupra stării organismului.

Concomitent cu efectele menţionate, acidul acetilsalicilic:

1. Stimulează respirația, mai ales în doze mari, ca rezultat al influenței directe asupra centrului respirator și formării excesive de bioxid de carbon.
2. Poate induce alcaloza respiratorie.
3. Intensifică eliminarea bilei.
4. Manifestă efect uricozuric (excreția sărurilor acidului uric).
5. Exercită efect hipocolesterolemic.
6. Exercită acțiune hipoglicemică.
7. Provoacă hipoprotrombinemie (în doze mari) ca rezultat al inhibiției sintezei protrombinei.
8. Reduce agregarea plachetară, diminuând sinteza tromboxanului A_2.
9. Poate exercita efect vasodilatator (în doze mari).

Indicații:

- Maladii inflamatorii: reumatism, miocardită infecțios-alergică, poliartrită reumatoidă.
- Sindroame algice de diversă intensitate: miozite, mialgii, nevralgii, cefalee, dureri dentare, dismenoree.
- Stări febrile.
- Corecția tulburărilor hemoreologice la bolnavii cu infarct de miocard, dereglarea circulației cerebrale și alte boli cardiovasculare.
- În doze mici (0,1 g 1 data pe zi) în scopul prevenirii tromboemboliei.

Contraindicații. În baza datelor experimentale privind acțiunea teratogenă a acidului acetilsalicilic nu se recomandă administrarea lui și a altor salicilați în primele 3 luni de sarcină.

Reacții adverse:

1. Dispepsie (influența iritantă asupra mucoasei gastrice). Se va administra după mese cu apă alcalină sau lapte.
2. Hemoragii gastrice (influența iritantă nemijlocită, inhibiția factorilor de coagulabilitate).
3. Nauzee, vomă (influența centrală asupra zonei hemoreceptoare a centrului vomitiv și iritarea mucoasei gastrice ca urmare a dereglării sintezei prostaglandinelor).
4. Senzație de zgomot în urechi (acufene), diminuarea auzului (hipoacuzie).
5. Reacții alergice (edem angioneurotic, bronhospasm, erupții cutanate). Unele persoane manifestă idiosincrazie față de salicilați.
6. Dezvoltarea anemiei în caz de administrare îndelungată.
7. Rareori la copii se dezvoltă sindromul Rei (encefalopatie hepatogenă).

În intoxicația acută cu salicilați se determină tulburări din partea SNC (cefalee, acufene, dereglarea văzului, psihicii), tractului gastrointestinal (nauzee, vomă, diaree, dureri epigastrice), stări acido-bazice (alcaloza respiratorie sau acidoza metabolică), hipokaliemie, deshidratare, creșterea conținutului de ioni de sodiu în sânge și majorarea temperaturii.

Principiile tratamentului intoxicației acute cu salicilați:

1. Spălătură gastrică.

2. Preparate adsorbante.
3. Purgative saline.
4. Înlăturarea dereglărilor stării acido-bazice (pentru nivelarea acidozei se va efectua perfuzie fracționată intravenoasă cu hidrocarbonat de sodiu).
5. Administrarea intravenoasă a clorurii de potasiu pentru lichidarea hipokaliemiei.
6. Indicarea preparatelor diuretice (furosemid etc.) în asociere cu soluții alcaline (hidrocabonat de sodiu), în vederea accelerării excreției salicilaților.
7. Hemodializă sau dializă peritoneală.
8. Transfuzie de sânge.
9. Răcirea corpului (în baza hipertermiei).

În intoxicație cronică (salicilism) simptomatologia este similară tabloului clinic al intoxicației acute. Se constată, de asemenea, erupții cutanate și hemoragii (ca urmare a hipoprotrombinemiei), în tratamentul cărora se recomandă vitamina K_1 – fitomenadiona. Pe piața farmaceutică există mai mulți salicilați pentru uz peroral (Citramon, Ascofen[R], Aspirin C[R], Aspirin UPSA[R], Tomafirin N[R], Acifeina[R]) cu un număr redus de reacții adverse.

Pentru administrarea parenterală se produce *acetilsalicilul de lizină*.

Salicilatul de sodiu se absoarbe mai rapid la administrare perorală, decât acidul salicilic. Se indică, de asemenea, și parenteral. *Saliclamida* este mai stabilă comparativ cu acidul acetilsalicilic. Sunt relatări despre toleranța mai bună a salicilatului de sodiu și a salicilamidei.

Salicilatul de metil se utilizează topic în calitate de preparat analgezic și antiinflamator în stare pură și în amestec cu alte preparate în reumatism, artrite, pleurită exsudativă.

Diflunisalul (Dolobid[R]) după structura chimică este un derivat al acidului salicilic cu durată de acțiune prolongată și efect antiinflamator exprimat. Se utilizează în scopul jugulării durerilor, preponderent în procesele inflamatorii, osteoartrite, artrita reumatoidă, algodismenoree.

Colina salicilat (Sahol[R]), spre deosebire de acidul acetilsalicilic, influențează mai puțin agregarea plachetară, riscul hemoragiilor gastrointestinale fiind redus.

Derivații de pirazolon

Din derivații pirazolonei se utiliza pe larg *amidopirina*, care manifestă efect analgezic, antipiretic și moderat inflamator. În prezent amidopirina este exclusă din nomenclatorul medicamentelor din cauza acțiunii nocive asupra sistemului hepatopoietic și a efectului cancerigen. Interdicția nu se răspândește și asupra unor preparate combinate – comprimate de amidopirină cu butadion (Reopirina[R]), amizol (amidopirina și dibazol) ș. a.

Metamizolul (*Analgina*[R]), spre deosebire de amidopirină, este ușor solubil în apă, comod pentru administrare parenterală, se absoarbe mai rapid, însă durată de acțiune este mai scurtă. Se utilizează în calitate de preparat analgezic în cefalee, dureri

dentare, nevralgii, mialgii. În caz de intoleranță față de salicilați, metamizolul poate fi indicat în tratamentul febrei reumatoide.

Contraindicatii. Hipersensibilitatea organismului (reacții cutanate), bronhospasm, tulburarea hematopoiezei.

Preparate combinate – Baralgina[R] (comprimate, soluție injectabilă), Tempalgina[R], Benalgina[R], Anapirina[R] (comprimate) ş. a.

Efecte adverse. Reacții alergice, şoc anafilactic după administrarea intravenoasă, inhibiția hematopoiezei (granulocitopenie, agranulocitoză).

Fenilbutazonul (Butadionul[R]) exercită acțiune antiinflamatoare mai pronunțată, comparativ cu metamizolul şi amidopirina, favorizează eliminarea sărurilor acidului uric.

Indicații. Reumatism acut, poliartrită reumatoidă cu evoluție acută, subacută şi cronică, poliartrită infecțioasă nespecifică, boala Bechterev, gută, artrită psoriatică, eritem nodular, coree reumatică.

Contraindicații. Ulcer gastroduodenal, afecțiuni ale organelor hematopoietice, leucopenie, dereglarea funcției hepatice şi renale, insuficiența circulatorie de gradul II B, III, aritmii cardiace.

Se va utiliza cu precauție în: gastrite, gastroenterite şi maladii ale SNC (este posibil sindromul halucinogen).

Efecte adverse. Tulburări dispeptice (nauzee, vomă, diaree, dureri epigastrice), hemoragii gastrice, edem (creşterea reabsorbției în canaliculele renale a ionilor de sodiu şi de clor), reacții alergice (erupții cutanate, urticarie, artrite), tulburări hematopoietice (agranulocitoză, anemie aplastică), neurite.

Butadionul sub formă de unguent este indicat în tromboflebite superficiale ale membrelor inferioare, inflamația nodulilor hemoroidali, tendovaginite.

Derivații de paraaminofenol

Sunt reprezentați de fenacetină şi paracetamol. *Fenacetina*, ca urmare a toxicității renale ridicate, astăzi se utilizează foarte rar.

Paracetamolul (acetaminofen) este un metabolit al fenacetinei utilizat ca analgezic şi antipiretic, deținând o potență asemănătoare cu a aspirinei. Practic nu are efect antiinflamator.

Indicații. Sindrom algic – cefalee, migrenă, nevralgii, febră în infecțiile respiratorii.

Contraindicații. Boli renale, sarcină.

Efecte adverse. Hepatotoxicitate şi nefrotoxicitate (în doze mari).

Reacțiile adverse, în special cele de natură digestivă, sunt mult mai reduse decât în cazul aspirinei şi a altor antiinflamatoare nesteroidiene. Reacțiile alergice nu sunt frecvente, ceea ce îl face mai uşor tolerat.

Paracetamolul intră în componența preparatelor complexe (Coldrex, Solpadeină, Panadol, Saridon, Tylenol, Paracof, Efferalgan, Antigripină etc.).

Tabelul 39

Particularitățile și caracteristica comparativă a analgezicelor opioide și antipiretice

Tipul de acțiune	*Analgezice opioide*	*Analgezice antipiretice*
Acțiunea analgezică	Puternică (intervenții chirurgicale și alte boli cu sindrom dolor pronunțat: cancer, IM etc.)	Moderată (neuralgii, mialgii, artralgii, cefalee, dureri de dinți etc.)
Importanța componentului psihic în acțiunea analgezică	+	-
Influența asupra transmisiei impulsurilor de durere în SNC	+++	+
Influența asupra generării impulsurilor în terminațiile sensibile ale nervilor	-	++ Cu excepția derivațiilor paraaminofenolului
Acțiune hipnotică	+	-
Acțiune antipiretică	slabă	pronunțată
Deprimarea respirației	+	- Numai la intoxicații grave. Salicilații în doze terapeutice stimulează respirația
Acțiunea antiinflamatoare	-	+ Cu excepția derivațiilor paraaminofenolului
Toleranța	+	-
Dependența medicamentoasă (psihică și fizică)	+	-
Abstinența	+	-

Tabelul 40

Preparate analgezice nestupefiante

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Modul de administrare*
1.	Acidul acetilsalicilic *Acidum acetylsalicylicum*	Comprimate, 0,25 – 0,5 g; 0,325 g (antiagregant)	Peroral, câte 0,25 – 0,5 – 1 g de 3-4 ori pe zi
2.	Metamizol *Metamizolum natricum*	Comprimate, 0,5 g Fiole, sol. 50%-1 și 2 ml	Peroral, câte 0,25 – 0,5 g de 2-3 ori pe zi. Intramuscular sau intravenos, soluție de 50% sau 25% de 2-3 ori pe zi, însă nu mai mult de 2 g

3.	Paracetamol *Paracetamolum*	Comprimate, 0,2; 0,5 g Suspenzie, 120 şi 200 mg / 5 ml – 60 ml. Capsule 0,325 g. Supozitorii 0,125 şi 0,5 g	Peroral, câte 0,2-0,5 g de 2-3 ori pe zi. Peroral, câte 5 ml de 3 ori pe zi
4.	Ketorolac *Ketorolacum*	Comprimate, 10 mg; Fiole, sol. 3% - 1 ml	Peroral, câte 0,01 g de 3 ori pe zi; intramuscular, câte 0,01-0,03 g

PSIHOTROPELE

Termenul de preparat psihotrop desemnează orice substanţă de origine naturală sau sintetică susceptibilă să modifice într-un mod oarecare activitatea psihicului şi comportamentul uman în direcţia dorită de medicul-curant. Aceste substanţe acţionează direct sau indirect asupra SNC, influenţând inegal, selectiv sau global atât funcţiile psihice, cât şi procesele mintale şi emoţionale.

În sens mai restrâns, psihotropele sunt substanţe a căror activitate farmacologică implică efecte predominante asupra proceselor mintale şi emoţionale.

Psihotropele se împart în trei grupe mari: psiholeptice, psihoanaleptice şi psihodisleptice.

Psiholepticele inhibă activitatea SNC, diminuează, sub o formă oarecare, activitatea mintală, determinând scăderea vigilităţii, reducerea performanţelor intelectuale, sedarea emoţională sau diferite alte efecte similare (antipsihotice, anxiolitice, sedative, sărurile de litiu).

Psihoanalepticele – stimulează activitatea SNC, indiferent de mecanismul de realizare (creşterea vigilităţii, îmbunătăţirea dispoziţiei, acţiune nootropă etc.). Psihoanalepticele includ: psihostimulantele, nootropele, antidepresivele, adaptogenele.

Psihodislepticele provoacă tulburări ale substratului neurofiziologic al activităţii psihice ceea ce duce la tulburări cantitative ale acestei activităţi, în special ale percepţiei, gândirii şi dispoziţiei. Aceste substanţe nu se folosesc în calitate de medicamente şi prezintă doar importanţă toxicologică (dietilamidul acidului lizerginic (LSD_{25}), mescalina, psilocibina).

A. Psiholepticele

5.7. Antipsihoticele

Antipsihoticele prezintă o grupă mare de preparate psihotrope cu structură chimică diversă, care posedă efect antipsihotic, tranchilizant şi sedativ. Activitatea antipsihotică constă în capacitatea preparatelor de a înlătura simptomatologia psihică productivă – delir, halucinaţii, agitaţie motorie, caracteristice pentru diferite psihoze şi, de asemenea, de a atenua dereglările gândirii, perceperii mediului ambiant şi comportamentului social al bolnavului.

Odată cu dezvoltarea industriei farmaceutice, precum şi cu apariţia unor noi concepte în terapia psihiatrică, au apărut un număr mare de produse cu efect psihotrop, printre care şi substanţele antipsihotice.

Mecanismul acțiunii antipsihotice al neurolepticelor nu este complet elucidat. Parțial acesta poate fi determinat de inhibiția D_2-dopaminoreceptorilor sistemului limbic. Din aceste considerente, survin efectele adverse ale grupei date de preparate – tulburări extrapiramidale, parkinsonismul medicamentos (hipokinezie, rigiditate și tremor). Blocarea receptorilor dopaminergici de către neuroleptice contribuie, de asemenea, la scăderea temperaturii corpului, acțiunea antivomitivă, creșterea secreției prolactinei. La nivel molecular, neurolepticele blochează concurent receptorii dopaminergici, serotoninergici, α-adrenergici și M-colinergici în membranele neuronale postsinaptice din sistemul nervos central și periferic și, de asemenea, previn eliberarea mediatorilor în fanta sinaptică și recaptarea lor. Efectul sedativ al neurolepticelor se datorează influenței asupra sistemului reticulat activator al trunchiului cerebral.

Clasificarea preparatelor antipsihotice în funcție de structura chimică:

1. Derivați de fenotiazină:

1.1. Alifatici: clorpromazină (Aminazină[R]), levomepromazină, trifluopromazină, propazină.

1.2. Piperidinici: tioridazină, periciazină, pipotiazină, perimetazină.

1.3. Piperazinici: trifluoperazină, flufenazină, perfenazină, tioproperazină, proclorperazină.

2. Derivați de butirofenonă: haloperidol, droperidol, trifluperidol, benperidol, fluanison.

3. Derivați de difenilbutilpiperidină: fluspirilen, pimozid (Orap[R]), penfluridol.

4. Derivați de tioxantenă: clorprotixen, tiotixen, clopentixol, flupentixol, zuclopentixol.

5. Benzamide: sulpirid, amisulpridă, tiaprid.

6. Derivații dibenzotiazepinei: clozapină, olanzapină, loxapină, clotiapină, quetiapină.

7. Derivații indolului: carbidină, oxipertină, molindonă.

8. Diverse grupe: reserpină, sultoprid, risperidon, tiaprid.

Reieșind din particularitățile acțiunii și utilizării clinice, neurolepticele se împart în 2 grupe:

1. Neurolepticele-antipsihotice (trifluoperazină, ftufenazină, haloperidol, sulpirid) – exercită acțiune antihalucinogenă și antidelirică, înlătură anxietatea și frica, neinfluențând asupra emoțiilor pozitive și neprovocând indiferență față de ambianță.

2. Neurolepticele-ataractice (clorpromazină, droperodol, clozapină) – deprimă senzația de anxietate, agresivitate, oprimă emoțiile pozitive (bucuria, satisfacția), provoacă indiferență, nepăsare.

Ambele grupe de preparate posedă multiple particularități comune. Mai semnificativ, comparativ cu tranchilizantele, atenuează atenția, încetinesc gândirea, afectează memoria; potențează efectele preparatelor psiholeptice (psihosedative): preparatelor narcotice și hipnotice; analgezicelor opiacee; scad temperatura corpului; suprimă multiple reflexe interoceptive; blochează hemoreceptorii zonei chemoreceptoare declanșatoare *(trigger zone)*, manifestând efect antivomitiv.

Majoritatea neurolepticelor (clorpromazină, droperidol, clozapină) posedă proprietăţi α-adrenoblocante, acţiune deprimantă directă asupra centrului vasomotor şi inhibitorie asupra reflexelor vasoconstrictoare interoceptive. Toate aceste acţiuni contribuie la dezvoltarea hipotensiunii arteriale. Neurolepticele manifestă şi efect antihistaminic.

Indicaţii:

1. Psihoze cu simptomatologie productivă pronunţată, stări maniacale.
2. Voma „de origine centrală" (toxicoza gravidelor, intoxicaţie, boala actinică, chimioterapia bolnavilor oncologici). În caz de sughiţ, nauzee.
3. În scop de neuroleptanalgezie – modalitate contemporană de analgezie bazată pe utilizarea combinată a neurolepticelor cu analgezicele opiacee (mai frecvent droperidolul în asociere cu fentanil sub formă de preparat Talamonal).
4. Şoc traumatic şi combustional (pentru ameliorarea perfuziei organelor).
5. Dependenţă medicamentoasă faţă de analgezicele opiacee şi alcoolul etilic.

Reprezentant tipic al neurolepticelor din seria fenotiazinelor este clorpromazina.

Clorpromazina (Aminazina®) are un spectru larg de acţiune. Exercită acţiune antipsihotică şi sedativă pronunţată, însă provoacă dereglări extrapiramidale (tab. 41).

Farmacocinetica. Se administrează enteral şi parenteral. La utilizarea topică preparatul exercită acţiune iritantă, urmată de cea anestezică locală. Durata acţiunii constituie circa 6 ore. Din tubul digestiv se absoarbe modest. Cea mai mare parte a preparatului se biotransformează. Se excretă renal şi intestinal lent.

Farmacodinamia. Diminuează influenţa sistemului reticulat asupra reflexelor spinale. Deprimarea reglării supraspinale a tonusului muscular contribuie la reducerea activităţii motorii şi la dezvoltarea efectului miorelaxant al preparatului. Exercită acţiune antivomitivă, antinauzeică şi contra sughiţului, potenţează acţiunea substanţelor neurotrope. Manifestă efect hipotermic, hipotensiv, ca urmare a blocării α-adrenoreceptorilor, spasmolitic, cu atenuarea forţei contracţiilor cardiace, antiaritmic.

Efecte adverse. La administrarea îndelungată a clorpromazinei se dezvoltă toleranţă faţă de mai multe efecte, exclusiv faţă de cel antipsihotic. La efectele adverse se pot referi şi dereglările extrapiramidale (parkinsonism), acţiunea iritantă asupra pielii şi mucoaselor la nivelul locului administrării, dereglarea sistemului endocrin (diminuarea funcţiei suprarenalelor şi glandelor sexuale), tahicardie, scăderea tensiunii arteriale până la colaps, transpiraţie abundentă, xerostomie, midriază, atonie intestinală şi a vezicii urinare, creşterea tensiunii intraoculare, afectarea ficatului, icter, reacţii alergice (prurit, erupţii cutanate, eczemă), modificări sanguine – agranulocitoză şi anemie hemolitică, opacifierea corneei şi cristalinului.

Levomepromazina (Tisercină®) – derivat de fenotiazină cu acţiune sedativă şi cu efecte analgezic, antiemetic, anticolinergic, antihistaminic, adrenoblocant moderate. Provoacă hipotensiune arterială.

Tioridazina manifestă efect sedativ marcat. În doze mici poate fi utilizată la bolnavii nevrotici. Are proprietăţi anticolinergice intense, activitate ce contracarează apariţia tulburărilor extrapiramidale. În doze mari poate produce tulburări extrapira-

midale, tulburări de pigmentație mai ales la nivelul corneei și retinei. Se utilizează în tratamentul afecțiunilor psihice cronice.

Periciazina exercită efect sedativ marcat, fiind utilă în tulburări de comportament.

Pipotiazina – are efect antipsihotic marcat și de lungă durată.

Trifluoperazina (Triftazină[R]) se caracterizează printr-o acțiune antipsihotică mai selectivă și cu un efect sedativ mai puțin pronunțat, comparativ cu clorpromazina. Se deosebește de ultima printr-o acțiune hipotensivă, adrenoblocantă și relaxantă mai redusă.

Flufenazina – antipsihotic foarte activ cu potență mare, mai activ decât clorpromazina (tab. 41).

Perfenazina (Etaperazina[R]) este similară clorpromazinei, însă efectul antivomitiv este mai pronunțat, iar acțiunea antihistaminică, spasmolitică și de tipul atropinei mai redusă.

Neurolepticele din grupul derivaților de butirofenonă au potență mare. În doze terapeutice efectele secundare sunt mai mici decât la derivați piperazinici.

Haloperidolul este eficient în tratamentul bolilor psihice. Acțiunea lui începe relativ repede și persistă timp îndelungat. Activitatea antipsihotică se asociază cu efectul sedativ și antiemetic moderat. Acțiunea periferică (ganglioblocantă, colinolitică, α-adrenoblocantă) practic lipsește. La administrarea îndelungată provoacă efecte extrapiramidale, reacții cutanate, inhibiția leucopoiezei (tab. 41).

Droperidolul se deosebește de haloperidol printr-o acțiune de scurtă durată. Deseori se utilizează în neuroleptanalgezie (în asociere cu fentanilul).

Trifluperidolul este apropiat după structură și acțiune de droperidol.

Benperidolul este asemănător haloperidolului.

Fluanisonul este o butirofenonă cu efecte predominant sedative utilizat în stări de agitație psihomotorie.

Pimozidul, antipsihotic activ, cu proprietăți antidopaminergice selective și proprietăți antipsihotice durabile.

Penfluridolul, neuroleptic incisiv, cu proprietăți antidelirante și antiautiste marcate și de lungă durată (1 săptămână).

Fluspirilenul manifestă o durată lungă de acțiune. Se administrează o dată pe săptămână în schizofrenie.

Clorprotixenul, derivat de tioxantenă. După acțiunea antipsihotică cedează clorpromazinei. Preparatul prezintă interes datorită activității antidepresive, efectului sedativ și antiemetic pronunțat.

Clopentixolul are efect sedativ marcat. Produce tulburări motorii și reacții vegetative.

Flupentixolul, antipsihotic polivalent, anxiolitic.

Tiotixenul, neuroleptic incisiv, indicat în schizofrenie acută și cronică.

Sulpiridul, derivat de benzamide. Blochează selectiv D_2-dopaminoreceptorii. Posedă efect antipsihotic, antivomitiv și moderat sedativ. Uneori provoacă hipotensiune arterială, dereglări extrapiramidale nu se constată (tab. 41).

Clozapina, derivat al diazepinelor și oxazepinelor, antipsihotic și sedativ

puternic. Având efect dopaminoblocant slab, nu provoacă efecte extrapiramidale și nu crește prolactinemia. Posedă acțiune anticolinergică centrală și periferică, α-adrenoblocantă (tab. 41).

Olanzapina, antipsihotic foarte eficient, sedativ, anxiolitic.

Molindona, neuroleptic polivalent cu potență mare.

Rezerpina produce depleția aminelor biogene din țesutul nervos (adrenalină, noradrenalină, dopamină, serotonină). Se utilizează câte 0,5 mg ca antihipertensiv.

Risperidonul blochează receptorii D_2 – dopaminergici și $5HT_4$- serotoninergici; are afinitate față de receptorii histaminici. Se utilizează în schizofrenie, psihoză maniaco-depresivă (tab. 41).

Aripiprazolul este un agonist parțial al receptorilor D_2 care acționează ca stabilizator al sistemului dopaminergic. Dintre antipsihotice, aripiprazolul cel mai frecvent cauzează akatizie, neliniște, senzația subiectivă de nevoie de mișcare. In practica clinică, se intâlnesc ca efecte adverse și tremorul, durerile musculare, anxietatea, insomnia, agitația. Spre deosebire de alte antipsihotice, nu provacă creștere în greutate, are un profil metabolic bun, dar o eficiență discutabilă.

5.8. Anxioliticele (tranchilizantele)

Tranchilizantele (lat. *tranquillium* – liniște, tihnă, lat. *anxius* – neliniștit, îngrijorat, alarmat; gr. *ataraxia* – calm, imperturbabilitate, liniște sufletească) prezintă preparate care exercită acțiune tranchilizantă asupra sistemului nervos central – înlătură frica, anxietatea, neliniștea, tensiunea internă. Multiple preparate manifestă efect sedativ. Se administrează, de obicei, în nevroze și stările similare nevrozelor (reactive).

Acțiunea tranchilizantă se definește prin:
- diminuarea anxietății;
- reducerea stării de tensiune psihică;
- calmarea excitabilității psihomotorii;
- temperarea reacțiilor emoționale;
- echilibrarea comportamentului afectiv;
- absența influențării vigilității, funcțiilor intelectuale, funcțiilor senzoriale.

Anxietatea nu poate fi consemnată ca boală sau simptom exclusiv al unei boli, ea fiind mai curând o stare de emoție fundamentală, care, până la o anumită limită, face parte din sistemul de alarmă în fața agresiunilor din mediul înconjurător. Odată depășită această limită, anxietatea se încadrează în domeniul patologicului.

Anxietatea poate avea un caracter primar sau poate fi secundară unor situații patologice, precum și unor probleme sociale. Foarte frecvent se asociază diferitor disfuncții psihonevrotice.

Cercetările contemporane susțin ipoteza bazei neurobiologice a anxietății, considerându-se că ea survine ca rezultat al tulburărilor funcționale adrenergice și serotoninergice, la nivelul anumitor structuri din sistemul nervos central.

CLASIFICAREA PREPARATELOR ANXIOLITICE
MAJORE (puternice)

Posedă acțiune anxiolitică şi sedativă, pronunțată și marcată, diapazon terapeutic mare, influențează negativ asupra reacțiilor psihomotorii, performanței de muncă, coordonării fine a mişcărilor.

A. benzodiazepinele: diazepam, fenazepam, clordiazepoxid, oxazepam, nitrazepam, medazepam, clorazepam, bromazepam, alprazolam, temazepam etc.

B. Nebenzodiazepinice: meprobamat, hidroxizină, benzoclidină, trimetazină, lonetil, buspironă.

C. Preparate combinate: amixid, librax, antares 120.

D. Cu acțiune antidepresivă: opipramol, alprazolam.

MINORE (DE ZI)

Se caracterizează prin acțiune anxioltică și sedativă redusă, fără influențe negative vădite asupra reacțiilor psihomotorii, performanței de muncă. Se utilizează în tratamentul ambulator: proroxan; piracetam; fenibut; propranolol; trimetazină; mebicar; meprobamat; tofizopam; etifoxină; medazepam.

Benzodiazepinele

Pentru preparatele benzodiazepinei sunt caracteristice următoarele efecte: anxiolitic, sedativ, hipnotic, miorelaxant, anticonvulsivant, amnestic.

Acțiunea tranchilizantă a preparatelor în cauză este determinată de influența lor la nivelul structurilor sistemului limbic și scoarței cerebrale. Aceste substanțe medicamentoase amplifică deprimarea GABA-ergică a neuronilor, interacționând cu receptorii GABA-ergici, ale căror centre alosterice reglatoare sunt numite receptori benzodiazepinici.

Anxioliticele sunt capabile, de asemenea, să reducă tonusul musculaturii striate, să scadă concentrația atenției. Unele preparate posedă efect hipnotic sau facilitează instalarea somnului, potențează acțiunea preparatelor hipnotice, sedative, narcotice și au activitate anticonvulsivantă.

Farmacocinetica. Sunt substanțe puternic liposolubile, se leagă în proporție mare (85-90%) de proteinele plasmatice. Pătrund bine în creier, distribuindu-se în substanța cenușie apoi în cea albă și în țesutul adipos, traversează bariera placentară, pătrund în lapte. Redistribuirea de la creier în alte țesuturi este importantă pentru finalizarea efectului. Sunt metabolizate în ficat prin: demetilare, hidroxilare și glucuronoconjugare. Unele formează metaboliți activi cu timp de înjumătățire lung. De ex: medazepamul formează prin metabolizare diazepam. Eliminarea se face pe cale renală și mai puțin pe cale biliară.

Indicații. Neuroze și stările similare neurozei; *status epilepticus,* epilepsie, convulsii de diferită origine, hipertonie musculară, în preanestezie, stări reactive, insomnie.

Efecte adverse. Disfuncții neuropsihice: somnolență, ataxie, dizartrie, diplopie, tulburări de coordonare motorie, vertij, confuzie, apatie. Ocazional pot apărea și diverse reacții alergice: urticarie, edem angioneurotic, erupții, fotosensibilitate. Administrarea îndelungată facilitează instalarea toleranței și dependenței fizice și psihice.

Sistarea tratamentului cu benzodiazepine poate declanșa sindromul de întrerupere manifestat prin insomnie, agitație, anxietate, spasme musculare, dispepsie. Reducerea gradată a dozelor înainte de întreruperea efectivă a administrării preîntâmpină apariția efectelor „rebound".

Contraindicații. Miastenie, conducătorilor auto.

Diazepamul exercită acțiune anxiolitică, miorelaxantă, antiepileptică, hipnotică. Are lipofilie înaltă, absorbție *per os* rapidă și aproape completă. Se distribuie rapid în creier după care se redistribuie în țesutul adipos (tab. 41).

Atenție! La obezi posologia se stabilește în funcție de greutatea reală, numai în tratamentul de scurtă durată. În tratamentul de lungă durată este posibilă cumularea în țesutul adipos, cu efecte de supradozare.

Cel mai pronunțat efect anxiolitic manifestă *fenazepamul*. Efectul său sedativ este mai puternic decât al altor preparate (tab. 41).

Clordiazepoxidul se utilizează ca anxiolitic la bolnavii nevrotici, în preanestezie cu o zi înainte sau cu o oră înainte de anestezie.

Bromazepamul este asemănător diazepamului, însă cu potență mai mare. Se utilizează ca anxiolitic, sedativ-hipnotic și miorelaxant.

Clonazepamul este inactiv ca atare, biotransformarea lui având loc în mediul acid gastic, prin decarboxilare. Manifestă acțiune antiepileptică.

Oxazepamul posedă efect anxiolitic, miorelaxant, sedativ-hipnotic (tab. 41).

La „tranchilizantele de zi" se referă *medazepamul (Rudotel[R])*. Preparatul exercită efecte sedativ și hipnotic mai puțin exprimate. Se utilizează în nevroze, hiperemotivitate (tab. 41).

Alprazolamul – tranchilizant la care lipsește efectul sedativo-hipnotic. Avantajul preparatului este efectul antidepresiv.

Gidazepamul – „tranchilizant de zi" care exercită acțiune anticonvulsivantă, miorelaxantă, sedativă, stabilizează funcția SN vegetativ. Se indică în stările nevrotice (tab. 41).

Tranchilizantele nebenzodiazepinice posedă influență mai specifică asupra SNC, nemanifestând alte efecte (proroxan, etifoxină, fenibut, mebicar, tofizopam).

Proroxanul inhibă încadrarea în stres a nucleilor hipotalamusului și centrelor simpatice, preîntâmpină hiperactivarea neuronilor corticali, micșorează eliberarea hormonilor hipofizari și corticosuprarenali. La baza efectului antistres stă acțiunea alfa-adrenoblocantă moderată, fiind limitat efectul sedativ, hipnotic, miorelaxant. Nu modifică esențial capacitatea de muncă; reduce spaima, frica, excitația psihoemotivă, ceea ce duce la apariția inițiativei. Normalizează procesul de adormire și somnul în insomnia, apărută pe fundalul emoțiilor. Este eficient în crizele hipertensive.

Etifoxina – „tranchilizant de zi" cu acțiune anxiolitică, datorită acțiunii asupra receptorilor serotoninergici.

Fenibutul, derivat GABAergic, manifestă efect tranchilizant, antihipoxant, no-

otrop, mărește capacitatea fizică, ameliorează somnul. Deși efectul psihosedativ al preparatului este redus față de benzodiazepine, nu se va indica ambulator. Micșorează contractilitățile după ischemii și traume cerebrale; se utilizează în nevroze, stări intermediare și chiar în pediatrie.

Mebicarul exercită, pe lângă efectul anxiolitic, acțiune tranchilizantă, analgezică, antioxidantă, neurometabolică, antiastenică.

Meprobamatul (Meprotan®). Asemenea benzodiazepinelor, meprobamatul induce efect anxiolitic și relaxant al musculaturii striate. Acțiunea sa anticonvulsivantă se limitează numai la variantele epilepsiei minore. Meprobamatul generează un oarecare efect analgezic în cazul durerilor musculo-scheletice și potențează efectul analgezicelor și deprimantelor sistemului nervos central.

Reacții adverse: efecte neuropsihice (vertij, cefalee, excitație paradoxală, tulburări vizuale, parestezii), digestive (greață, vomă, diaree), cardiovasculare (tahicardie, aritmii, hipotensiune), sanguine (agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie, anemie aplastică). Tratamentul cronic generează toleranță, sindrom de suspendare.

Este utilizat în tratamentul stărilor anxioase, deși în acest domeniu sunt preferate benzodiazepinele. De asemenea, se poate administra în tratamentul spasmelor musculare, singular sau asociat cu analgezicele.

Hidroxizina (Atarax) - derivat fenilmetanic cu proprietăți tranchilizante slabe, antiemetice, antihistaminice, antiserotoninice. Posedă și acțiune slabă analgezică și anticolinergică.

Buspirona – agent anxiolitic cu acțiune antidopaminergică și antiserotoninergică. Întrucât nu interferă cu mediația GABA-ergică, buspirona nu acționează ca anticonvulsivant sau relaxant muscular și nu generează toleranță sau dependență. Buspirona este indicată în tratamentul anxietății moderate și nu este eficientă în anxietatea severă și stările de panică.

Piracetamul ameliorează trofica SNC datorită activației proceselor energetice și plastice; activează sistemul antistres fiziologic, ceea ce compensează și reduce tulburările emotive, vegetative și endocrine cu răspunsul la acțiunea factorilor psiho-emotivi; crește suportarea unor suprasolicitări psiho-emoționale și mintale, preîntâmpină dereglările nevrotice în situațiile de conflict. Efectul tipic – eficacitatea în așa-numitul "stres de examen"; efectul antistres se poate manifesta după o singură administrare, dar mai pronunțat peste 7 zile.

Propranolul este un remediu ce bine penetrează bariera hematoencefalică și blochează beta-receptorii SNC (hipotalamus, sistemul limbic, centrul vasomotor), preântâmpinând mobilizarea și încadrarea sistemului cardiovascular în reacția de stress. Acțiunea beta-adrenolitică periferică, de asemenea, completează efectul antistres. Exercită acțiune selectivă (față de neuroleptice și tranchilizante) în stările de panică, agresivitatea patologică, care des se asociază cu nevroze, depresii și alte afecțiuni.

5.9. Sărurile de litiu

Sărurile de litiu se utilizează în practica psihiatrică în calitate de substanțe medicamentoase, ce deprimă agitația psihică, fiind, eficiente în cazul excitației mani-

acale. S-a stabilit că administrarea îndelungată a sărurilor de litiu (luni, ani) asigură profilaxia atât a fazelor maniacale, cât şi a celor depresive din cadrul psihozei maniaco-depresive, reduc recidivele fazelor, gravitatea şi durata lor. În scopul jugulării maniei poate fi utilizat oxibutiratul de litiu, pentru tratament şi profilaxie – carbonatul de litiu.

Farmacocinetica. Sărurile de litiu se absorb bine în intestinul subţire, uniform se distribuie în organism, traversează bariera hematoencefalică, se excretă renal lent, ceea ce poate contribui la apariţia intoxicaţiei. Accelerarea eliminării preparatului poate fi efectuată majorând conţinutul clorurii de sodiu în raţia alimentară a bolnavului.

Farmacodinamie. Mecanismul de acţiune al sărurilor de litiu nu este complet elucidat. S-a constatat că diminuarea concentraţiei noradrenalinei în regiunea receptorilor are loc ca urmare a sporirii dezaminării oxidative intracelulare şi recaptării neuronale mai efective a mediatorului. Sărurile de litiu sunt capabile să inhibe adenilatciclaza, inozitol-1-fosfataza, ceea ce contribuie la micşorarea sensibilităţii celulelor nervoase faţă de mediatori.

Efectul carbonatului de litiu se dezvoltă lent (2-3 săptămâni). În cazul tratamentului de durată cu preparatul nominalizat se necesită controlul conţinutului lui în sânge în scopul evitării survenirii **reacţiilor adverse**, induse de cumulare (dispepsie, slăbiciune musculară, tremor, poliurie, polidipsie, dereglări coordonatorii, comă, posibil dezvoltarea guşei). În cazul intoxicaţiei cu sărurile de litiu se indică preparate diuretice, hidrocarbonat de sodiu, se efectuează hemodializă.

5.10. Sedativele

Sedarea poate fi definită ca o scădere moderată a răspunsului sistemului nervos central faţă de un nivel constant de stimulare, comparativ cu situaţiile obişnuite.

Sedativele sunt substanţe care determină o deprimare de tip particular a excitabilităţii sistemului nervos central, caracterizată prin scăderea activităţii psihomotorii, stare de linişte şi, uneori, somnolenţă. Funcţiile motorii şi mintale sunt afectate minor.

Mecanismul de acţiune. Sedativele amplifică procesele de inhibiţie sau le diminuează pe cele de excitaţie. Spre deosebire de alte grupe de psiholeptice, grupele de preparate sedative în dozele respective nu posedă o acţiune concretă asupra unor sisteme mediatoare, dar micşorează influxul de sodiu în celulă cu diminuarea reacţiilor motorii şi emoţionale la acţiunea factorilor exogeni (suprasolicitarea psihoemoţională, iritabilitatea, excitabilitatea, instabilitatea, nelinişteа). Acest efect se manifestă în primul rând asupra sistemelor polisinaptice, scoarţei cerebrale, formaţiunii reticulate şi interrelaţiilor lor.

În general, sedativele calmează stările de excitaţie şi agitaţie psihomotorie. Efectul produs de sedative nu presupune instalarea somnului sau deprimarea altor funcţii nervoase.

Efect sedativ posedă multiple grupe de preparate farmacologice: barbituricele în doze mici (fenobarbital, pentobarbital), oxibutiratul de sodiu în doze mici, tranchilizantele, preparatele antihistaminice (difenhidramina clorhidrat, prometazina clorhidrat). Însă mai frecvent se utilizează bromurile, preparatele de odolean, preparatele de talpa-gâştii.

Indicații:

- iritabilitate crescută;
- stări asteno-nevrotice;
- tulburări de somn;
- boli psihosomatice (distonie neurovegetativă, hipertensiune arterială, eczemă, neurodermită etc.);
- stări spastice ale musculaturii netede (pilorospasm, laringospasm etc.).

CLASIFICAREA SEDATIVELOR

- **Barbiturice în doze subhipnotice:** fenobarbital, barbital, amobarbital.
- **Benzodiazepine:** diazepam, fenazepam.
- **De proveniență vegetală:**

1. Extract și tinctură din: odolean, păducel (*Crataegus*), pasifloră (*Passiflora*), talpa-gâștei (*Leonurus*), bujor (*Paeonie*).
2. Preparate din Kava-kava (extract uscat – antares 120).

- **Bromuri:** bromură de Na^+, bromură de K^+, bromură de Ca^{2+}.
- **Preparate combinate:** valocordin, valocarmid, valosedan, corvalol, valoserdin, carvalidin, extraveral, belataminal, beloid, belaspon, altalex, nervoflux, novo-pasit, persed, sanosan etc.
- **H_1-antihistaminice:** difenhidramină, prometazină, cloropiramină, clemastină etc.
- **Derivații GABA:** oxibutiratul de sodiu.
- **Preparate metabolice:** melatonină, glicină.

Barbituricele de durată lungă și medie în doze subhipnotice (1/3 – 1/5 din acestea) se utilizează ca sedative. În dozele recomandate survine starea de sedare cu diminuarea sensibilității și acuității la stimulii exogeni, dispoziției, capacității de muncă și dezvoltarea unei stări de somnolență. La bolnavii cu sindrom dureros barbituricele în doze sedative nu deprimă durerea, ci chiar pot crește sensibilitatea la ea cu dezvoltarea excitației și maniei. La copii și bătrâni pot provoca uneori stări paradoxale de excitație, euforie, indispoziție și confuzie. Prezintă pericol de dezvoltare a toleranței și chiar dependenței medicamentoase. La sistarea bruscă după utilizarea îndelungată poate surveni "sindromul de suspendare" caracterizat prin insomnie, iritabilitate, încordare psihoemoțională.

Benzodiazepinele. Efectul sedativ este mai caracteristic pentru benzodiazepinele hipnotice chiar la doze mici, pe când pentru cele cu acțiune anxiolitică sunt necesare doze mai mari. Sedarea se manifestă prin diminuarea excitațiilor exogene și activității motorii.

Bromurile sunt compuși anorganici cu proprietăți sedative. Acționează prin intermediul anionului brom, care intră în competiție cu anionul de clor la nivelul diverselor structuri ale SNC. La anumite doze de bromură, anionul brom pătrunde în neuroni, scăzând excitabilitatea acestora. Pentru a atenua efectele digestive ale cationilor (diaree sau constipație), se impune asocierea mai multor bromuri (sodiu, calciu, magneziu, potasiu, amoniu etc.).

La administrarea repetată sau în doze mai mari de 3 g/zi a bronurilor, la nivel

central apare o deprimare mai accentuată, caracterizată prin vertij, scăderea gândirii, memoriei, dificultăți de vorbire, tulburări comportamentale, somn hipnotic. Tulburările digestive provocate de bromuri se traduc prin anorexie, epigastralgii, constipație.

În doze toxice, bromurile determină agitație, delir, comă, diminuarea reflectivității. Supradozarea bromurilor poartă denumirea de bromism. Eliminarea bromului pe cale cutanată și prin secreție lacrimală poate fi cauza dermatitei și conjunctivitei, apărute în cursul tratamentului cu bromuri.

În intoxicația cu bromuri se recurge la administrarea perfuzabilă de sol. 0,9% izotonică NaCl (soluție fiziologică) sau soluții saline hipercIorurate, pentru a suplimenta aportul de ioni de clor (care antagonizează bromul la nivelul SNC) și la administrarea intravenoasă de diuretice (furosemid), pentru a grăbi eliminarea anionilor Br^- pe cale urinară.

Un efect sedativ mai puțin pronunțat posedă *preparatele de odolean* (infuzia, tinctura, extractul). Ele se prepară din rizom și rădăcină de odolean (*Valeriana oficinalis*), care conține ulei eteric (eterul borneonului și acidului izovalerianic), acid valerianic, borneol, acizi organici, unii alcaloizi, substanțe tanante.

Preparatele odoleanului se indică preponderent bolnavilor ale căror stări neurologice sunt însoțite de disfuncția organelor interne (distonie neurovegetativă, disfuncția căilor biliare, nevroză), întrucât odoleanul manifestă, de asemenea, acțiune spasmolitică (tab. 41).

Efecte sedative posedă, de asemenea, preparatele din diferite specii de *Leonurus* (infuzia, tinctura): *Leonurus quinquelobatus* și *Leonurus cardiacae*. Ele conțin ulei eteric, alcaloizi, saponine, substanțe tanante. După particularitățile farmacologice și indicații sunt analoge preparatelor de odolean (tab. 41).

H_1-antihistaminicele. Preparatele de I generație (difenhidramina, prometazina, cloropiramina etc.) posedă efect sedativ puternic, cele din a II-a generație - moderat (clemastina, alimemazina, azatadina) sau slab (ciclizina, meclozina, astemizolul etc.). Efectul se datorează blocării H_1-receptorilor din SNC. Potențează efectele deprimantelor SNC. Efectul sedativ mai frecvent este nedorit în tratamentul ambulator; frecvent sunt folosite ca premedicație.

Agoniștii GABA sunt similari barbituricelor, dar mai puțin periculoase în aspectul toleranței și dependenței.

Preparatele combinate conțin preparate din diferite grupe cu potențarea efectului în doze mai mici decât cele folosite ca monoterapie. Se reduce posibilitatea efectelor adverse. Sunt accesibile pentru utilizare în condiții de ambulator, îndeosebi în pediatrie și geriatrie. Se bucură de popularitate în rândul pacienților.

Valocordina conține fenobarbital în doze mici, etilbromisovaleriană. Preparatul posedă proprietăți sedative, vasodilatatoare și spasmolitice. Se indică câte 15-30 picături cu apă de 3 ori pe zi. Se utilizează în nevroze, angină pectorală, spasme intestinale, tahicardie, insomnie, tuse, hipertensiune ușoară.

Melatonina – preparat neurohormonal care facilitează adormirea, manifestă acțiune anticonvulsivantă, antidepresivă, antineuroplastică.

Glicina – preparatul aminoacidului glicina. Exercită acțiune sedativă, neuro-

protectoare, antistres, reduce tensiunea emotivă, restabileşte capacitatea intelectuală şi procesele metabolice.

Tabelul 41

Preparatele neuroleptice, tranchilizante şi sedative

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
		Neuroleptice	
1.	Clorpromazină *Chlorpromazinum*	Comprimate filmate, 0,025 g	Peroral, câte 0,025 g de 2-3 ori pe zi după luarea mesei
2.	Trifluoperazină *Trifluoperazinum*	Comprimate filmate, 0,005 g Fiole, sol. 0,2% - 1 ml	Peroral, câte 0,001-0,005 g de 2 ori pe zi. Intramuscular, câte 1-2 ml
3.	Haloperidol *Haloperidolum*	Comprimate, 0,001; 0,0015; 0,005; 0,01; 0,02 g; Flacoane, sol. 0,2% - 10 ml; Fiole, sol. 0,5% - 1 ml	Peroral, câte 0,00225-0,018 g pe zi. Picături buvabile, câte 2-5 picături de 2 ori pe zi; intramuscular, intravenos, câte 0,5-1 ml
4.	Clozapină *Clozapinum*	Comprimate, 0,05 g	Peroral, câte 0,025-0,05 g pe zi
5.	Sulpirid *Sulpiridum*	Comprimate, 0,05 g; 0,2 g	Peroral, câte 0,1-0,2 g pe zi
6.	Flufenazină *Fluphenazinum*	Fiole, sol. injectabilă 25 mg/ml	Intramuscular, câte 12,5-25 mg o dată la 2-4 săptămâni
7.	Clorprotixen *Chlorprothixenum*	Comprimate, 0,015 g, 0,05 g; drajee, 0,015, 0,05 g	Câte 1-2 comprimate/drajee pe noapte
8.	Risperidon *Risperidonum*	Comprimate, 0,001, 0,002, 0,003, 0,004 g	Câte 1-2 comprimate de 1-2 ori pe zi
		Tranchilizante	
1.	Diazepam Diazepamum	Comprimate, 0,005 g Fiole, sol. 0,5% - 2 ml	Peroral, câte 0,005- 0,015 g; intramuscular, câte 0,01-0,02 g; intravenos, câte 0,01-0,03 g
2.	Oxazepam *Oxazepamum*	Comprimate, 0,01 g	Peroral, câte 0,01-0,03 g
3.	Fenazepam *Phenazepamum*	Comprimate, 0,0005; 0,001 g	Peroral, câte 0,25-0,5 mg de 2-3 ori pe zi
	Gidazepam *Gidazepamum*	Comprimate, 0,002; 0,05 g	Peroral, câte 1 comprimat de 3 ori pe zi
4.	Medazepam *Medazepamum*	Comprimate, 0,1g Capsule, 0,1 g	Peroral, câte 0,005 g de 2-3 ori pe zi
5.	Lorazepam *Lorazepamum*	Comprimate, 0,0005; 0,001; 0,002 şi 0,0025 g	Peroral, câte 0,001-0,0025 g
		Săruri de litiu	
1.	Litiu carbonat *Lithii carbonas*	Comprimate filmate, 0,3 g	Peroral, câte 0,3 g de 2-3 ori pe zi

		Sedative	
1.	Tinctură de odolean *Tinctura Valerianae*	Flacoane, 30 ml	Peroral, câte 20-30 pic. de 2-3 ori pe zi
2.	Tinctură de talpa-gâştei *Tinctura Leonuri*	Flacoane, 25 ml	Peroral, câte 30-50 picături de 3 ori pe zi înainte de mese

B. Psihoanalepticele

Psihostimulantele sau psihoanalepticele sunt compuşi care stimulează predominant funcţiile psihice, concomitent cu cele senzoriale şi motorii (tab. 43).

Clasificarea preparatelor psihoanaleptice

I. Stimulatoare psihomotorii:

- ***Metilxantinele*** (derivaţii purinei) – cafeină, cafeină natrium benzoică.
- ***Derivaţii fenilalchilaminelor (amfetaminele)*** – amfetamină sulfat (Fenamina[R]), metamfetamină.
- ***Sidnonimine:*** mezocarb (Sidnocarb[R]).
- ***Derivaţii piperidinei*** – metilfenidat clorhidrat (Meridil).
- ***Derivaţii imidazolului:*** etimizol.

II. Preparate nootrope: piracetam (Nootropil[R]), acid aminobutiric (Aminalon[R]), vinpocetină (Cavinton[R]), nicergolină (Sermion[R]), acid homopantenic (Pantogam[R]), piritinol ş. a.

III. Antidepresive: nialamidă (Nuredal[R]), pirlindol (Pirazidol[R]), imipramină (Imizin[R]), clomipramină (Klominal[R]), amitriptilină, fluoxetină, desipramină, maprotilină (Ludiomil[R]) etc.

IV. Adaptogene (preparate cu acţiune tonizantă generală): sulbutiamină, radex *Paux jinseng, Eleuterococ, Rodiola* rosae, *fructus Schizandrae, Leuzeae, Araliae, Sterculiae, Echinopanax.*

V. Analeptice. ***Preparate ce influenţează asupra:***

- ***Scoarţei cerebrale***: cafeină
- ***Centrelor respirator şi vasomotor din trunchiul cerebral:*** etimizol, niketamidă (Cordiamină[R]), camfor, sulfocamfocaină, bemegrid.
- ***Centrelor măduvei spinării***: nitrat de stricnină.

5.11. Stimulatoarele psihomotorii

Stimulatoarele psihomotorii prezintă un grup de preparate ce amplifică activitatea psihică şi fizică a organismului. Se caracterizează prin apariţia rapidă a efectului, mărirea activităţii bioelectrice a creierului, accelerarea răspunsului condiţionat-reflector, stimularea centrului trunchiului cerebral, diminuarea unor tipuri de inhibiţie. Efectul stimulator este însoţit de extenuarea resurselor energetice ale SNC, necesitând odihnă deplină şi reabilitare.

Metilxantinele (derivații purinei)

Derivați xantinici – cafeina, teofilina și teobromina – sunt alcaloizi de origine vegetală, sursele principale fiind Coffea arabica, *Coffea robusta, Theobromina cacao, Thea sinensis* și *Cola acuminata*. Reprezentantul principal al acestei grupe, ce posedă activitate psihostimulantă, este *cafeina*.

Farmacocinetica. Preparatul se absoarbe satisfăcător și rapid în intestin. Distribuția vizează toate compartimentele organismului. Se metabolizează preponderent în ficat prin dimetilare și oxidare, eliminându-se nemodificat cu urina și masele fecale.

Farmacodinamia. Conform datelor existente, efectele farmacologice ale metilxantinelor se realizează prin următoarele mecanisme de acțiune:

- *blocarea competitivă a receptorilor adenozinei* antagonizând efectele ultimei (adenozina – mediator inhibitor al SNC). Receptorii adenozinei sunt localizați îndeosebi în scoarța cerebrală, unde amplifică procesele deprimante. Acțiunea asupra receptorilor adenozinei induce influența cafeinei și la nivelul sistemului cardiovascular.

Cafeina este antagonist competitiv și selectiv al receptorilor P_1 – purinergici sensibili față de adenozină și AMPc (P_2 – purinoreceptorii sunt mai sensibili față de ATP și ADP). Actualmente P_1-purinoreceptorii se divizează în receptorii adenozinei A_1, A_2 și A_3. Față de ultimele cafeina manifestă selectivitate minoră, influențând preponderent asupra receptorilor A_1 și A_2. Excitarea receptorilor A_1 contribuie la diminuarea eliminării mediatorilor, dezvoltarea efectului sedativ, anticonvulsivant, efectului inotrop și dromotrop negativ, bradicardie, contracția vaselor, bronhiilor, micșorarea diurezei. Stimularea receptorilor A_2 provoacă dilatarea vaselor și bronhiilor, degranularea mastocitelor, stimularea gliconeogenezei. Receptorii adenozinei sunt G-protein dependente. Activarea receptorilor A_1 potențează proteina G_1 care sau deprimă nemijlocit activitatea adenilatciclazei, sau dimunuiază activitatea G_s–proteinei. Stimularea receptorilor A_2 provoacă activarea G_s–proteinei, care exercită influență excitatoare asupra adenilatciclazei.

- *inhibarea fosfodiesterazei*, mecanism care are drept consecință creșterea concentrației intracelulare de AMPc și intensificarea glicogenolizei (în urma activării fosforilazei).
- *accelerarea eliberării calciului* din depozitele intracelulare și amplificarea influxului de calciu.

Cafeina, după structura chimică, este similară metaboliților naturali. Fiind puțin toxică, influențează practic asupra tuturor sistemelor și organelor. Acțiunea cafeinei la nivelul SNC este datorată influenței asupra scoarței cerebrale și diferă în concordanță cu tipul activității nervoase, care depinde de cantitatea receptorilor adenozinei. Efectul cafeinei depinde, de asemenea, de doză și prezența devierilor patologice în sistemul nervos. În cazul tipului puternic de activitate nervoasă doza cafeinei poate fi majorată fără dereglarea proceselor inhibitorii. Tipul slab al activității nervoase reacționează la creșterea dozei prin atenuarea proceselor inhibitorii.

Consumul de cafea produce atenuarea senzației de somn, diminuarea stării de oboseală, facilitarea desfășurării proceselor ideative.

Dozele de cafeină cuprinse între 100-200 mg, echivalentul aproximativ al unei ceşti de cafea, cresc capacitatea intelectuală. În schimb este afectată coordonarea activităţilor motorii de fineţe. Creşterea gradată a dozelor de cafeină intensifică efectul stimulator, manifestat prin anxietate, agitaţie, insomnie, tremor, hiperestezie. Ulterior apar convulsii focalizate sau generalizate. Metilxantinele stimulează centrii respiratori bulbari. Acest efect este evident pe fundalul deprimării respiratorii de diversă etiologie. Greaţa şi voma, generate de cafeină, se datorează, de regulă, stimulării centrale.

Acţiunea cafeinei asupra funcţiei sistemului cardiovascular este complexă şi uneori contradictorie, ea fiind dependentă de valoarea parametrilor funcţionali ai sistemului în momentul administrării şi de dozele utilizate. Cafeina creşte frecvenţa cardiacă şi forţa de contracţie. În cazul dozelor mici se consideră că aceste efecte sunt cauzate de stimularea eliberării catecolaminelor prin blocarea receptorilor adenozinei. La concentraţii mai mari cafeina amplifică influxul ionilor de calciu ca rezultat al creşterii intracelulare a AMPc. La concentraţii foarte mari, cafeina blochează reţinerea ionilor de calciu în reticulul sarcoplasmatic, fapt ce favorizează apariţia aritmiilor.

Cafeina relaxează musculatura netedă a vaselor coronariene, renale şi pulmonare cu contractarea concomitentă a vaselor cerebrale, a cavităţiilor abdominale şi cutanate.

Consumul moderat de cafea produce frecvent creşterea moderată a tensiunii arteriale, probabil, prin intermediul eliberării catecolaminelor. În cadrul hipotensiunii arteriale ea se normalizează. Metilxantinele reduc vâscozitatea sângelui şi, în anumite situaţii, ameliorează fluxul sanguin.

Cafeina exercită efect spasmolitic, miotrop asupra organelor cu musculatură netedă (bronhii, căile biliare). Peristaltismul intestinal poate fi sporit. Sub influenţa cafeinei creşte secreţia glandelor gastrice, acţiune ce poate fi utilizată în scop diagnostic.

Metilxantilele exercită efect diuretic în urma creşterii fluxului sanguin renal, inhibării procesului de reabsorbţie a ionilor de sodiu şi apă, stimulării filtraţiei glomerulare.

Efectele metabolice ale cafeinei sunt: sporirea metabolismului alcalinic, activarea glicogenolizei, provocând hiperglicemie, intensificarea lipolizei (creşterea concentraţiei acizilor graşi în plasmă). În doze mari poate provoca eliminarea adrenalinei din stratul medular al suprarenalelor.

Indicaţii. Stimularea activităţilor psihice în afecţiunile însoţite de deprimarea funcţiilor SNC, fatigabilitate exprimată, migrenă şi hipotensiune.

Contraindicaţii. Hipertensiune arterială pronunţată, ateroscleroză, dereglări de somn, glaucom.

Efecte adverse. Nauzee, vomă, anxietate, agitaţie psihomotorie, insomnie, tahicardie, aritmii cardiace, cardialgii. În cazul utilizării îndelungate poate provoca toleranţă, dezvoltarea dependenţei psihice (teism).

Derivaţii fenilalchilaminelor (amfetaminele)

Grupul amfetaminelor include structuri de tip feniletilaminic, care se caracterizează prin capacitatea marcată de a stimula diverse funcţii ale sistemului ner-

vos central şi, în special, activitatea corticală. La nivelul sistemului nervos periferic amfetaminele exercită efecte α- şi β-adrenergice, caracteristice adrenomimeticelor indirecte.

Reprezentanţii principali ai clasei sunt *amfetamina (Fenamina®), dexamfetamina şi metamfetamina*. Amfetamina se utilizează rar în Moldova şi alte ţări ca urmare a dezvoltării dependenţei psihice.

Farmacocinetica. Din tractul gastrointestinal amfetaminele se absorb bine şi rapid. Se distribuie în toate organele şi sistemele, traversează bariera hematoencefalică. În organism se metabolizează parţial şi se elimină, îndeosebi, prin rinichi. La administrarea îndelungată se cumulează, e posibilă dezvoltarea dependenţei.

Farmacodinamia. Acţiunea excitantă a amfetaminelor asupra sistemului nervos central este datorată următoarelor mecanisme:

1. Eliberarea din terminaţiile presinaptice a noradrenalinei şi a dopaminei.
2. Diminuarea recaptării neuronale a noradrenalinei şi dopaminei.
3. Mărirea sensibilităţii receptorilor adrenergici şi dopaminergici faţă de mediatori.
4. Inhibarea activităţii monaminoxidazei în citoplasmă.

Efecte terapeutice

Efecte asupra SNC. Amfetaminele exercită influenţă stimulantă asupra formaţiunii reticulare ascendente a trunchiului cerebral, sistemului limbic, neuronilor scoarţei cerebrale. Preparatele din grupa dată favorizează starea de veghe, producând diminuarea senzaţiei de oboseală şi somn, creşterea capacităţii de concentraţie şi iniţiativă, euforie, încredere în sine. Performanţele mintale sunt ameliorate, însă este posibilă şi creşterea concomitentă a numărului de erori. Efectele psihice sunt dependente de doză, precum şi de statutul psihic al individului. La unele persoane dozele terapeutice determină anxietate, iritabilitate şi tremor. Dozele mari produc dereglări de percepţie şi reacţii psihotice ca rezultat al stimulării eliberării serotoninei şi dopaminei în sistemul mezolimbic.

Amfetaminele îmbunătăţesc performanţele fizice, fapt ce a dus la utilizarea lor abuzivă. Asemenea altor adrenomimetice, amfetaminele provoacă efect analgezic neînsemnat, potenţând analgezia produsă de opiacee. Substanţele medicamentoase din grupul nominalizat stimulează centrul respirator, creşterea frecvenţei şi amplitudinii mişcărilor respiratorii.

Amfetaminele manifestă efect anorexigen, dar în tratamentul obezităţii sunt contraindicate. Pierderea în greutate se datorează în primul rând scăderii consumului de alimente şi, într-o măsură mai mică, stimulării metabolismului.

Efecte cardiovasculare. Amfetaminele măresc tensiunea arterială sistolică şi diastolică cu micşorarea concomitentă prin mecanism reflex a frecvenţei contracţiilor cardiace. Dozele terapeutice nu produc modificări semnificative ale debitului cardiac şi nu influenţează practic circulaţia cerebrală.

Musculatura netedă. Acţiunea amfetaminelor asupra musculaturii netede este similară cu cea a catecolaminelor. Stimularea pronunţată a sfincterilor vezicii urinare contribuie la indicarea lor în tratamentul enurezisului nocturn.

Indicaţii:
1. Astenie însoţită de senzaţie de apatie şi stare de inhibiţie psihică.
2. Subdepresii nevrotice.
3. Stare astenică şi nevrotică la bolnavii ce au suportat intoxicaţie, infecţie, traume cerebrale.
4. Schizofrenie cu evoluţie torpidă cu predominarea dereglărilor astenice.
5. Rezistenţă faţă de preparatele psihotrope.
6. Enurezis nocturn.

Contraindicaţii. Excitabilitate, iritabilitate.

Efecte adverse. Iritabilitate, agresivitate, anxietate, halucinaţii, delir, tendinţă spre suicid sau homicid, anorexie, greaţă, vomă, creşterea moderată a tensiunii arteriale, tahicardie.

Administrarea cronică a amfetaminelor poate genera toleranţă şi dependenţă medicamentoasă.

Derivaţii piperidinei

Reprezentantul principal al grupei date este *metilfenidatul clorhidrat* (Meridil). Preparatul în cauză, spre deosebire de amfetamine, provoacă mai puţine efecte adverse, nu generează dependenţă medicamentoasă, însă este mai puţin eficient.

Sidnoniminele

Mezocarbul (Sidnocarb[R]) se utilizează în stările astenice însoţite de apatie, slăbiciune, somnolenţă, dereglări neurologice, cauzate de intoxicaţii, infecţii, traume cranio-cerebrale, suprasolicitare fizică şi psihică etc.

Reacţii adverse. Cefalee, excitabilitate, insomnie, anorexie, creşterea TA.

Sulbutiamina este un preparat tonizant general şi adaptogen cu acţiune antiastenică, similar după structură cu tiamina, se acumulează în celulele formaţiunii reticulare, hipocampului, alte porţiuni ale SNC, măreşte stabilitatea structurilor cerebrale faţă de hipoxie şi eforturile fizice.

5.12. Substanţele nootrope

Nootropele (grec. „noos"- *gândire, raţiune*, „tropos" – *tendinţă, afinitate*) – intensifică mecanismele integrative ale creierului, care stimulează activitatea mintală (judecată, însuşită, memorie) şi măresc rezistenţa creierului faţă de factori agresivi, ameliorând conexiunile corticosubcorticale.

Clasificarea nootropelor

1. *Derivaţii de pirolidon:* piracetam (Nootropil[R]), aniracetam, oxiracetam, dipracetam, prapiracetam, feniloxopirolidinilacetamidel (fenotropil) ş. a.
2. *Derivaţi de dimetilaminoetanol:* dimetilaminoetanol, meclofenoxat, euclidan ş. a.
3. *Derivaţi de piridoxină:* piritinol ş. a.
4. *Derivaţi GABA:* acidul gama-aminobutiric, fenibut, oxibutirat de sodiu, acid homopantotenat (Pantogam[R]), picamilon ş. a.

5. *Preparate cerebrovasculare:* nicergolină (Sermion[R]), vinpocetină (Cavinton[R]), vincamină, oxibral ş. a.
6. *Neuropeptide şi analogii săi:* hormonul adrenocorticotrop şi fragmentele lui, derivaţi de vasopresină, tiroliberină, melatonină ş. a.
7. *Antioxidante:* mexidol, dibunol (Ionol[R]), gutimină, actovegină, etilmetilhidroxipiridină succinat (Mexidol) ş. a.
8. *Diverse substanţe medicamentoase cu acţiune nootropă secundară: ginko biloba* (Tanakan), rivastigmină, etimizol, xantinol nicotinat (Complamină[R]), pentoxifilină (Trental[R], Agapurină[R]), orotat de potasiu etc.

Mecanismul de acţiune – modificarea proceselor metabolice, bioenergetice în celula nervoasă, amplificarea sintezei ATP şi fosfolipidelor în ţesutul cerebral, activarea sintezei proteinelor şi ARN, ameliorarea utilizării glucozei, activarea adenilatciclazei, fosfolipazelor, stabilizarea membranelor neuronale, ceea ce favorizează suprimarea peroxidării lipidelor şi proceselor cu radicali liberi. Ameliorarea memoriei este datorată influenţei asupra sistemului glutamatergic.

Reprezentantul principal al preparatelor nootrope este *piracetamul (Nootropil[R], Piramen[R]),* derivat ciclic al GABA.

Farmacocinetica. Piracetamul se absoarbe rapid din intestin, traversează barierile hematoencefalică şi placentară. Preparatul se elimină, de regulă, cu urina sub formă neschimbată.

Farmacodinamia:

1. Acţiune benefică, stimulatoare asupra activităţii mintale (judecată, însuşită, memorie).
2. Efect antihipoxic.
3. Dilatarea vaselor cerebrale, ameliorarea circulaţiei cerebrale.
4. Activitate anticonvulsivantă moderată.
5. Acţiune cardioprotectoare moderată.

Indicaţii:

1. Insuficienţă mintală, condiţionată de afecţiunile vasculare şi degenerative cronice ale creierului (demenţă, ateroscleroză, traume).
2. Arieraţie mintală la copii.
3. Stări neurologice, asteno-adinamice şi depresii.
4. În tratamentul complex al bolnavilor cu cardiopatie ischemică.

Contraindicaţii. Insuficienţă renală acută, diabet zaharat la copii, reacţii alergice în anticedente.

Efecte adverse. Reacţii dispeptice, tulburări de somn.

Prapiracetamul are afinitate mare faţă de colină, ameliorează memoria, proprietăţile cognitive ale scoarţei, nu provoacă sedaţie şi nu influenţează SN vegetativ.

Feniloxopirolidinilacetamidelul (fenotropil) exercită acţiune nootropă, antihipoxantă, anorexigenă, ameliorează dispoziţia, măreşte conţinutul noradrenalinei, dopaminei, serotoninei.

Acidul gama-aminobutiric (Aminalon[R]) – preparat GABA-ergic care, spre deosebire de piracetam, penetrează dificil bariera hematoencefalică. În cadrul afecţiunilor organice permeabilitatea sporeşte.

Farmacodinamia. Posedă următoarele proprietăți farmacologice:

1. Capacitatea de a intensifica circulația cerebrală și concentrația oxigenului în țesuturile creierului.
2. Acțiune antihipoxică.
3. Efect bradicardic.
4. Activitate hipotensivă moderată.
5. Activitate anticonvulsivantă.
6. Efect hipoglicemic în hiperglicemie.

Indicații:

1. Insuficiență mintală, condiționată de dereglările circulației cerebrale (ateroscleroză, ictus, traume craniene).
2. Debilitate mintală alcoolică.
3. Tratamentul complex al epilepsiei.

Preparatul este puțin toxic.

Efecte adverse se manifestă rar. Sunt posibile fenomene dispeptice, tulburări de somn.

Fenibutul este un derivat de GABA cu activitate nootropă și tranchilizantă.

Acidul homopantotenat (Pantogamul®) – derivatul GABA și acidului pantotenic, manifestă activitate nootropă, acțiune anticonvulsivantă, prelungește efectele barbituricelor, diminuează reacțiile față de excitația algică.

Picamilonul – derivatul GABA și acidului nicotinic, posedă proprietățile farmacologice ale preparatului nootrop și vasodilatator.

Piritinolul este derivat al piridoxinei, exercită proprietăți nootrope, sedative și antidepresive.

Meclofenoxatul este un antianoxic și reglator metabolic neuronal; provoacă vasodilatație cerebrală prelungită, îndeosebi la nivelul substanței cenușii.

Se indică ca medicație adjuvantă în stări de obnubilare (dupa traumatisme, intervenții chirurgicale, accidente cerebro-vasculare), stări comatoase, confuzie mintală, *delirium tremens*, tulburări de memorie, tulburări psihocomportamentale la vârstnici, surmenaj.

Vinpocetina (Cavintonul®) este derivat de vincamină, alcaloid din *Vinca minor*, exercită acțiune vasodilatatoare, se utilizează și în oftalmologie.

Tanakan – extract lichid din frunzele de *Ginkgo biloba*. Normalizează metabolismul cerebral, reologia sângelui, asigurarea creierului cu oxigen, favorizează producerea factorului endoteliurelaxant.

Oxibralul este indicat pentru normalizarea și adaptarea fluxului vascular cerebral la necesarul metabolic și în schimb ameliorează, reglează și menține toate funcțiile cerebrale, reflectate printr-o performanță psihică și intelectuală mai bună. Este eficient în tulburările cerebrale legate de vârstă cu tulburări de memorie, tulburări de concentrare, tulburări de atenție și constiință și, de asemenea, în boli trofice degenerative: diabet, ateroscleroză, după accidente cerebrale acute, tulburări psihiatrice.

Etilmetilhidroxipiridina succinat (Mexidol) este un inhibitor al peroxidării lipidelor – membranostabilizator, care exercită acțiune antihipoxică, neuroprotectoare, cardioprotectoare, nootropă, antiepileptică și anxiolitică. Ameliorează funcția

reologică a sângelui. Mecanismul de acțiune se datorează activității antioxidante și membranoprotectoare.

Actovegina – hemoderivat din sângele bovinelor care exercită acțiune nootropă, antihipoxfică și reparativă.

Din șirul preparatelor cu acțiune nootropă secundară se utilizează vast:

1. Xantinolul nicotinat (Complamina[R]), care asociază proprietățile teofilinei și acidului nicotinic.

2. Pentoxifilina (Trental[R], Agapurină[R]) – derivat al purinelor, ameliorează microcirculația și procesele reologice ale sângelui, este imunomodulator.

3. Nicergolina (Sermionul[R]) - α_1-adrenoblocant cu influență predominantă asupra vaselor cerebrale.

4. Rivastigmina - preparat anticolinesterazic care blochează preponderent colinesteraza țesutului cerebral, manifestă efect nootrop.

5.13. Antidepresivele

Antidepresivele prezintă grupul de medicamente capabile să normalizeze dispoziția depresivă în cazul afecțiunilor psihoneurologice. Acest grup de substanțe chimice acționează asupra:

1. Dispoziției depresive.
2. Ideației depresive de vinovăție, subestimare, inutilitate și autoliză.
3. Simptomatologiei asociate – inhibiție psihomotorie, anxietate, insomnie.

Depresia este cea mai frecventă suferință psihică, ce survine ca rezultat al acțiunii asociate a mai multor factori (biologico-genetici, psihologici, sociali) la persoane cu predispoziție vulnerabilă. La baza etiopatogeniei depresiilor endogene (primare) stau teoriile biochimice. Aceasta permite utilizarea medicației antidepresive cu acțiune reglatoare asupra deficitului biochimic specific.

La ora actuală există, din punct de vedere psihofarmacologic, două categorii de depresii:

- Depresii prin deficitul unui singur grup de neurotransmițători (noradrenalină, serotonină, dopamină, acetilcolină, acid gamaaminobutiric).
- Depresii mixte, care implică două sau mai multe grupe de neurotransmițători.

Pentru fiecare dintre aceste modele biochimice există particularități clinice ce pot anticipa diagnosticul și tratamentul adecvat.

1. Depresia prin deficit de noradrenalină clinic se manifestă prin inhibiție psihomotorie, însoțită de scădere în greutate, deshidratare, uree crescută, bradicardie și tendință de colaps; hipersomnie diurnă, asociată cu insomnie matinală.
2. Depresia prin deficit de serotonină clinic manifestat prin două forme:
- depresie anxioasă cu neliniște marcată, insomnie de adormire, hiperfagie (bulimie);
- depresie ostilă, cu tendință la acte antisociale, comportament suicidal.
3. Depresia prin deficit de dopamină se manifestă prin depresie inhibată, cu somn agitat și treziri multiple pe timpul nopții; albirea precoce a părului; semne discrete extrapiramidale.

4. Depresia prin deficit acetilcolinic poartă un aspect polimorf, instabil şi variabil de la un moment la altul, dar însoţit întotdeauna de deficit cognitiv.
5. Depresia prin deficit GABA se caracterizează prin modificări ale structurilor cerebrale evidenţiate la investigaţiile neuroradiologice. Această formă de depresie este rezistentă la antidepresivele clasice, răspunzând la substanţele GABA-ergice.

Din punct de vedere terapeutic, se disting 2 grupe de timoanaleptice:
- timoleptice: derivaţi triciclici, cu efect de redresare a dispoziţiei (stări timice);
- timeretice: au comună capacitatea inhibitoare a MAO, cu efect dezinhibant, psihostimulant, energizant.

Clasificarea antidepresivelor

I. În funcţie de mecanismul de acţiune

A. Preparate ce inhibă recaptarea neuronală a monoaminelor

1. Neselective: clomipramină, amitriptilină, imipramină, doxepină, pipofezină, butriptilină, clovoxamină.

2. Selective:

a) blochează preponderent recaptarea serotoninei: fluoxetină, trazodonă, paroxetină, sertralină, fluvoxamină, citalopram, escitalopram, femoxetină, ifoxetină.

b) blochează preponderent recaptarea noradrenalinei: maprotilină, amoxapină, desipramină, protriptilină, nortriptilină, oxaprotilină, dosulepină, lofepramină, fluoracizină etc.

c) blochează preponderent recaptarea dopaminei: amineptină, bupropion, diclofensină, minaprină.

B. Preparate ce inhibă metabolismul monoaminelor (inhibitorii MAO).

1. Cu acţiune ireversibilă:

a) neselectivă: nialamidă, fenelzină, tranilcipromină, iproniazidă, izocarboxazidă etc.

2. Cu acţiune reversibilă:

a) neselectivă: metralindol, metiltriptamină, caroxazonă, cimoxaton.

b) selectivă (MAO A): pirlindol, moclobemidă, toloxaton, tetrindol, befol, brofaromină, bofloxaton.

C. Preparate din diverse grupe, cu mecanisme nedefinitivate: ritanserină, mianserină, mianeptină, minaprină, mirtazapină, feprozidină, cefedrină, S-adenozil-metionină, risperidon, iprindol, viloxazină, ipipramol, alprozolam.

II. În funcţie de predominarea efectelor

A. Cu efect sedativ:
- amitriptilină, trimipramină, doxepină, amoxapină, mianserină, pipofezină, opipramol, fluvoxamină, fluracizină, alprazolam, adinazolam, mirtazapină, trazodonă, femoxetină, butriptilină, clovoxamină, mefazodonă.

B. Cu efect activator:
- desipramină, imipramină, cefedrină, nortriptilină, tranilcipromină, viloxa-

zină, fluoxetină, amineptină, moclobemidă, nialamidă, fenelzină, protriptilină, bupronion, citalopram, tomoxetină, metralindol, toloxaton, metiltriptamină, brofaromină, minaprină etc.

C. Cu efect echilibrant:

- maprotilină, dosulepină, tianeptină, lofepramină, ritanserină, sertralină, paroxetină, pirlindol, clomipramină, midalcipram, caroxazonă, midalcipram, venlafaxină, 5-oxitriptofan etc.

D. Cu efect anxiolitic:

- opipramol, alprazolam, adinazolam, fluvoxamină, sertralină, mianserină, clomipramină.

III. În funcție de structura chimică

A. Heterociclice:

1. **Triciclice (clasice):** imipramină (imizină), amitriptilină, clomipramină, trimipramină, pipofezină, nortriptilină, desipramină, doxepină, noxiptilină, melitracen, dosulepină, dibenzipină, opipramol, chinupramină, metaprimină, fluoracizină, ipridol, amineptină, tianeptină, alprazolam, adinazolam.
2. **Tetraciclice:** maprotilină, mianserină, mirtazapină, amoxapină, metralindol, pirlindol, tetridol.
3. **Biciclice:** trazodona, nefazodonă, befuralină, citalopram, sertralină, paroxetină, metiltriptamină, caroxazonă, brofaromină, ritanserină.
4. **Monociclice:** viloxazină, clovoxamină, medifoxamină, midalcipran, tomoxatină, fluoxetină, femoxetină, fluvoxamină, bupropion, moclobemidă, toloxaton, minaprină.

B. Inhibitorii MAO

Derivații hidrazinei: nialamidă, iproniazidă, fenelzină.

Derivații ciclopropilaminei: tranilcipromină.

Derivații benzamidelor: befol.

Inhibitorii MAO-zei (IMAO)

Mecanismul de acțiune este neprecizat. MAO sunt enzime ce descompun aminele biogene și reglează cantitatea de catecolamine intraneuronale. Inhibarea lor duce la creșterea cantității de catecolamine intraneuronale cu apariția acțiunii antidepresive.

IMAO are efect antidepresiv de intensitate mai mică care se instalează după 10-20 zile de tratament. Sunt considerate medicamente de a-II-a alegere, în stări depresive. Produc la bătrâni o ateroscleroză avansată, hipotensiune ortostatică.

La inhibitorii MAO-zei cu acțiune ireversibilă se referă *nialamida (Nuredal[R])*. Efectul terapeutic al nialamidei se manifestă peste 7-14 zile. Este un preparat timoeretic, adică ameliorează dispoziția persoanelor bolnave și sănătoase, exercitând acțiune stimulatoare.

Mecanismul de acțiune. Se deregleazä inactivarea noradrenalinei și serotoninei, ceea ce contribuie la acumularea catecolaminelor, serotoninei, care este însoțită de atenuarea depresiei.

Efectele principale:

1. Efect antidepresiv (provoacă înlăturarea tristeței, melancoliei, disperării, tentativelor de suicid, sporește inițiativa, optimismul). Acțiunea este mai puțin pronunțată decât a IMAO cu recaptare reversibilă. Concomitent cu efectul antidepresiv, pot provoca euforie, excitație.
2. Efect psihostimulator.
3. Efect hipotensiv moderat (inhibiția eliberării catecolaminelor din structurile nervoase).
4. Efect analgezic în angorul pectoral (blocarea lanțurilor reflectorii centrale din miocard).

Indicații. Stări depresive, nevralgia nervului trigemen, terapia complexă a alcoolismului cronic.

Contraindicații. Dereglarea funcției hepatice și renale, decompensarea activității cardiace, tulburarea circulației cerebrale, stare agitată.

Efecte adverse. Dispepsie, scăderea tensiunii sistolice, neliniște, insomnie, cefalee, xerostomie, constipație. Sindrom tiraminic „de cașcaval" – creșterea tensiunii arteriale la întrebuințarea produselor alimentare ce conțin tiramină.

Pirazidolul – inhibitor reversibil al MAO. După structura chimică se referă la compușii cuadraciclici, poate suprima recaptarea catecolaminelor. Acțiunea antidepresivă, în funcție de starea bolnavului, poate fi însoțită de efectul sedativ sau stimulant.

La grupa dată se referă următoarele preparate cu structură chimică similară pirazidolului: *tetrindol, metralindol (Incazan®)*.

1. Antidepresive triciclice

Mecanismul de acțiune:

- inhibă recaptarea noradrenalinei și serotoninei prin deprimarea transportului membranar specific care asigură trecerea NA și serotoninei din fanta sinaptică în citoplasma terminațiilor adrenergice. Prin urmare, crește disponibilul de NA și serotonină la nivelul neuronilor postsinaptici;
- scade capacitatea de legare a receptorilor β-adrenergici;
- unele pot bloca și receptorii α_1 postsinaptici;
- blochează parțial unii receptori colinergici (efecte anticolinergice);
- exercită efecte antihistaminice;
- acționează antagonist asupra receptorilor serotoninergici $5HT_2$.

Imipramina deprimă recaptarea noradrenalinei, dopaminei, serotoninei și altor neuromediatori; manifestă efectul curativ peste 2-3 săptămâni.

Farmacodinamia. Efectele principale:

1. Antidepresiv – timoleptic (ameliorează dispoziția, survine starea de înviorare, încurajare, se atenuează starea de inhibiție psihică).
2. Sedativ moderat.
3. În situații anumite manifestă efect psihostimulant.
4. Exercită acțiune M-colinoblocantă.
5. Spasmolitic (papaverinosimilar).

6. Antihistaminic.

Indicații. Stări depresive de etiologie diversă, însoțite de stare de inhibiție psihică, depresie alcoolică.

Contraindicații. Boli hepatice și renale acute, boli ale organelor hematopoietice, diabet zaharat, decompensarea sistemului cardiovascular, dereglarea conductibilității cordului, ateroscleroză exprimată, tuberculoza pulmonară în faza activă, boli infecțioase, tulburarea circulației cerebrale, adenom al prostatei, atonia vezicii urinare.

Efecte adverse. Cefalee, vertij, transpirație, palpitații, xerostomie, dereglarea acomodației, retenția urinei, reacții alergice cutanate.

La *amitriptilină*, spre deosebire de imipramină, sunt exprimate proprietățile psihosedative și lipsește acțiunea stimulantă. Acțiunea M-colinoblocantă și antihistaminică sunt mai pronunțate, comparativ cu imipramina. Efectul se manifestă peste 10-14 zile.

Desipramina exercită efect sedativ, efectele anticolinergice sunt mai atenuate.

Indicații:

- tratament ambulatoriu al stărilor depresive : 25-75 mg/zi – 150-200 mg/zi.
- în enurezis nocturn la copii mai mari de 5 ani, 10-25 mg.

Efecte secundare. Reacții atropinice – uscăciunea gurii, tulburări de vedere, tremor, amețeli, hipotensiune, oboseală, insomnie, anxietate, stare confuză. Sistarea bruscă produce sindrom de abstinență însoțit de grețuri, vomă, anxietate. Alergia la imipramină și alți compuși reprezintă o contraindicație.

Doxepina exercită efect sedativ marcat, anxiolitic, anticolinergic (bine suportat).

Clomipramina (Anafranil) – inhibă marcat recaptarea serotoninei, este slab sedativ.

Efectul neselectiv se constată la **antidepresivele tetraciclice**. Nu au proprietăți anticolinergice.

Amoxapina este un antidepresiv cu efect antipsihotic. Blochează receptorii D_2-dopaminergici (compus triciclic) cu apariția fenomenelor extrapiramidale. Este indicat în depresii cu fenomene psihotice.

Maprotilina - derivat tetraciclic bine tolerat folosit de 2 ori pe zi cu rezultate bune (proprietăți anticolinergice foarte slabe). Inhibitorii selectivi ai captării neuronale inhibă preponderent recaptarea serotoninei.

Mianserina este un antidepresiv tetraciclic (antidepresiv marcat). Experimental se deosebește de aminele triciclice prin aceea că inhibă efectele stimulatoare ale amfetaminei, spre deosebire de aminele triciclice care potențează amfetamina.

Trazodonul (Trittico[R]*)* – preparat antidepresiv cu efect anxiolitic și tranchilizant.

Viloxazina are proprietăți antidepresive marcate, fără efecte sedative.

2. Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei. Sunt utilizați în:

- depresiile tinerilor,
- stări de panică,

• stări de bulimie nervoasă.

Cresc concentrația de serotonină în fanta sinaptică. Nu influențează presiunea arterială, nu au efect cardiotoxic, nu au efecte anticolinergice.

Fluoxetina (Deprexin®) - primul medicament din această clasă care a deschis noi orizonturi în tratamentul depresiei prin profilul său de eficacitate și tolerabilitate. Este un medicament bine tolerat, cu mai puține potențiale de reacții adverse. Ulterior, acestei clase s-au adăugat noi medicamente precum *fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopramul, escitalopramul*. Este un inhibitor selectiv al recaptării de serotonină. Se presupune că acțiunea antidepresivă a fluoxetinei este legată de inhibiția recaptării neuronale a serotoninei la nivelul SNC.

Reacții adverse. Cele mai frecvent observate reacții asociate cu fluoxetina sunt anxietatea, nervozitatea, insomnia, astenia, somnolența, tremorul, transpirația, anorexia, greața, diareea și amețeala.

Fluvoxamina posedă activitate antidepresivă și anticolinergică moderată.

Sertralina (Zoloft®), paroxetilul (Paxil®) nu manifestă doar activitate antidepresivă.

Paroxetina este utilzată în stări depresive și de panică.

Mirtazapina (Remiron) blochează alfa-2 adrenoreceptoroii centrali presinaptici, stimulează receptorii $5HT_2$-, $5HT_3$- serotoninergici. Ameliorează starea depresivă, care este cea mai importantă caracteristică a depresiei.

5.14. Adaptogenele (substanțe medicamentoase cu acțiune tonifiantă)

Adaptogenele sunt substanțe medicamentoase de origine vegetală și animală, puțin toxice și cu latitudine terapeutică mare care măresc rezistența organismului față de factorii externi nefavorabili.

Mecanismul acțiunii este datorat influenței asupra metabolismului, stimulării proceselor de fosforilare oxidativă, metabolismului nucleotidelor. Acțiunea adaptogenelor se dezvoltă lent. Preparatele nu sunt eficiente în stările acute, nu provoacă toleranță și dependență medicamentoasă (tab. 42).

La această grupă de medicamente se referă preparatele farmacologice de origine vegetală: ginseng, eleuterococ, lămâie-chineză, rodiola, echinaceea, aralia, leuzeea, sterculie, saparal, și de origine animală – pantocrină, rantarină.

Farmacodinamia:

1. Stimulează moderat capacitatea mintală și fizică.
2. Măresc rezistența nespecifică a organismului față de factorii nefavorabili.
3. Sporesc sensibilitatea analizatorilor.
4. Ameliorează funcția miocardului, ficatului și altor organe.
5. Exercită acțiune imunomodulatoare.

Indicații. Slăbiciune generală, fatigabilitate majorată, somnolență, incapacitatea de a munci și trăi în condiții tensionate.

Contraindicații. Excitabilitate sporită, insomnie, hipertensiune arterială.

Efectele adverse. Excitabilitatea, insomnia, cefaleea, hipertensiunea se manifestă rar.

Tabelul 42

Mecanismul şi spectrul de acţiune al tonizantelor şi adaptogenelor

Grupul de remedii	*Mecanismul de acţiune*	*Spectrul de acţiune*
Tonizantele vegetale	Nu e cunoscut	- efect tonizant general de tipul stricninei însă mai lent (în legătură cu toxicitatea mică se foloseşte în pediatrie şi geriatrie); - o poziţie de mijloc ocupă Aralia (între tonizantele generale şi adaptogene). La administrarea ei se observă: creşterea simţitoare a performanţei fizice, restabilirea forţelor după eforturi enorme, folosirea raţională a rezervelor funcţionale şi energetice, îmbunătăţirea văzului şi auzului.
Adaptogenele	Activează sinteza acizilor nucleici şi proteinelor, influenţând asupra aparatului genetic, cu activarea enzimelor metabolismului şi proceselor reparatorii (creşte adaptarea organismului la un şir de agresiuni); atenuarea schimbărilor nefavorabile a metabolismului în stres şi preîntâmpinarea epuizării sistemului hipofiză-măduva suprarenalei	- majorarea treptată, moderată şi lentă a performanţei psihice şi fizice, mai ales în cuplu cu antrenamentul (ce dau psihostimulantele şi tonizantele); - sporirea moderată a suportării diferitor agresiuni (hipo- şi hipertermiei, intoxicaţiilor, radiaţiei etc.); - sporirea intensităţii imunităţii specifice şi nespecifice (creşte rezistenţa organismului către infecţii).

Tabelul 43

Preparatele stimulante ale funcţiei sistemului nervos central (psihostimulante)

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Cafeina benzoat de sodiu *Cafeinum-natrii benzoas*	Comprimate, 0,1; 0,2 g Fiole, sol.10%, 20% -1, 2 ml	Peroral, câte 0,1-0,2 g de 2-3 ori pe zi: subcutanat, câte 1 ml
2.	Sidnocarb *Sydnocarbum*	Comprimate, 0,005; 0,01; 0,025 g	Peroral, câte 0,005-0,025 g de 3 ori pe zi
3.	Piracetam *Pyracetamum*	Comprimate, 0,2; 0,8 g Capsule, 0,4 g Fiole, sol. 0%-5 ml	Peroral, câte 0,4 g de 3 ori pe zi; intramuscular, intravenos, câte 2-4 g, până la 4-6 g pe zi (10-20-30 ml)
4.	Vinpocetin *Vinpocetinum*	Comprimate, 0,015 g Fiole, sol. 0,5%-2 ml	Peroral, câte 0,05 g de 3 ori pe zi; intravenos, câte 0,01-0,02 g (1-2 ml) cu 500-1000 ml sol. 0,9% NaCl

5.	Nicergolină *Nicergolinum*	Comprimate, 0,01 g	Peroral, câte 0,01 g de 3 ori pe zi
6.	Pentoxifilină *Pentoxyfyllinum*	Comprimate, drajeuri, 0,1; fiole, sol. 2%-5 ml	Câte 400 mg de 2 ori pe zi, sau câte 100-200 mg de 3 ori pe zi
7.	Tinctura Ginseng *Tincturae Ginseng*	Flacoane, 50 ml	Peroral, câte 15-25 picături de 2-3 ori pe zi
8.	Tinctura Lămâie chineză *T-rae Schizandrae*	Flacoane, 50 ml	Peroral, câte 20-30 picături de 2-3 ori pe zi
9.	Extract Leuzee fluidă *Extractum Leuzeae fluidum*	Flacoane, 50 ml	Peroral, câte 20-30 picături pe zi
10.	Extract Eleuterococ fluid *Extractum Eleutherococci fluidum*	Flacoane, 40 ml	Peroral, câte 20-30 picături de 2-3 ori pe zi
11.	Pantocrină *Pantocrinum*	Flacoane, 30; 50 ml Comprimate, 0,075; 0,15 g; fiole, 1; 2 ml	Peroral, câte 20-40 picături de 2-3 ori pe zi; peroral, câte 0,15-0,3 g de 2-3 ori pe zi; intramuscular, câte 1-2 ml pe zi
12.	Imizină *Imizinum*	Comprimate, 0,025 g Fiole, sol.1,25%-2 ml	Peroral, câte 0,025 g de 3-4 ori pe zi; intramuscular, câte 0,025 g (2 ml) de 1-2-3 ori pe zi
13.	Amitriptilină *Amitryptilinum*	Comprimate, 0,025 g Fiole, sol. 1%-2 ml	Peroral, câte 0,025 g de 3-4 ori în zi; intramuscular, câte 0,02-0,04 g (1-2 ml) de 3-4 ori pe zi
14.	Fluvoxamină *Fluvoxaminum*	Comprimate, 0,1 g	Peroral, câte 0,1 g de 1-2-3 ori pe zi
15.	Nialamid *Nialamidum*	Comprimate, 0,025 g	Peroral, câte 0,025 g de 2-3 ori pe zi
16.	Pirazidol *Pyrazidolum*	Comprimate, 0,025 g; 0,05 g	Per oral câte 0,025 g de 2-3 ori pe zi

SUBSTANȚELE MEDICAMENTOASE CU ACȚIUNE ASUPRA FUNCȚIEI ORGANELOR ȘI SISTEMELOR EFECTOARE

Capitolul VI. PREPARATELE MEDICAMENTOASE CU INFLUENȚĂ ASUPRA SISTEMULUI RESPIRATOR

Tratamentul medicamentos al afecțiunilor bronhopulmonare se plasează pe unul din locurile de frunte în practica clinică și de ambulator. Această terapie, de regulă, poartă un caracter complex și include utilizarea multor preparate, descrise în alte capitole ale manualului. În acest compartiment va fi expusă farmacologia preparatelor medicamentoase cu acțiune preponderentă asupra funcției aparatului respirator.

Clasificarea preparatelor medicamentoase cu acțiune asupra sistemului respirator

1. Analepticele respiratorii.
2. Antitusivele.
3. Expectorantele.
4. Substanțele medicamentoase utilizate în astmul bronșic.
5. Substanțele medicamentoase utilizate în edemul pulmonar.

6.1. Analepticele respiratorii

Reprezentanții acestei clase stimulează centrii respiratori și cardiovasculari, determinând creșterea amplitudinii mișcărilor respiratorii și a valorilor presiunii sanguine. Acțiunea acestor agenți nu se limitează la structurile medulare și bulbare, ci vizează și alte etaje ale sistemului nervos central. Astfel, stimularea cortexului motor declanșează convulsii tonico-clonice, analepticele bulbare fiind utilizate în domeniul experimental, pentru testarea eficienței medicamentelor anticonvulsivante.

Una din cele mai primejdioase stări în clinică este inhibiția subită a respirației sau apneea, ce pot surveni ca rezultat al intoxicației cu barbiturice, supradozării analgezicelor opiacee, asfixiei nou-născuților, lipotimiei, insuficienței cardiace ș. a.

Analepticele respiratorii pot fi divizate în următoarele grupe:

1. *Preparate cu acțiune directă (centrală):* etimizol, niketamid (Cordiamină[R]), camfor, sulfocamfocaină, pentetrazol (Corazol[R]), bemegrid, doxapram.
2. *Preparate cu acțiune reflectorie:* citizină, lobelină, pimeclon.
3. *Preparate cu acțiune mixtă:* carbogen.

Unul din preparatele de bază, ce acționează asupra centrului respirator, este *etimizolul*.

Mecanismul de acțiune al etimizolului este determinat de influența inhibitoare asupra fosfodiesterazei și acumularea AMP-lui ciclic în țesuturi.

Farmacodinamia. Efectele principale ale etimizolului sunt:

1. Stimularea centrului respirator (accelerarea și aprofundarea respirației).
2. Influență tranchilizantă asupra scoarței cerebrale (spre deosebire de alte preparate reduce pericolul reacțiilor convulsive).
3. Stimularea funcției adrenocorticotrope a hipofizei, mărirea nivelului corticosteroizilor în sânge, ce determină efectele: antiinflamator, antialergic, imunomodulator, bronholitic (cauzat de acțiunea spasmolitică directă).
4. Sporirea sintezei surfactantului pulmonar, care contribuie la îndreptarea alveolilor și menținerea acestei stări.
5. Capacitatea moderată de a mări tonusul musculaturii cordului, musculaturii striate, de a dilata vasele coronariene, de a micșora agregarea plachetară.

Indicații:

1. Intoxicație cu preparate anestezice și analgezice.
2. În timpul sau după complicațiile narcozei în clinica chirurgicală.
3. Atelectazie pulmonară și alte stări însoțite de hipoventilația plămânilor.
4. Asfixie și stări de postasfixie la nou-născuți.
5. Artrite și poliartrite.
6. Unele forme de astm bronșic.

Contraindicații. Excitație respiratorie și psihică.

Reacții adverse. Nauzee, fenomene dispeptice, neliniște, vertij, dereglarea somnului.

Camforul este obținut din laur-de-camforă sau sintetic din ulei de brad-alb. Este unul din preparatele analeptice de bază (tab. 45).

Mecanismul de acțiune și efectele principale:

1. Stimulează direct și reflector centrul respirator și vasomotor (excită receptorii pielii și zonei sinocarotidiene), accelerează și aprofundează respirația, poate mări tensiunea arterială.
2. Mărește contractilitatea miocardului (ameliorează procesele metabolice, sporește sensibilitatea față de influențele simpatice).
3. Ameliorează circulația coronariană și microcirculația, mărește tonusul vaselor periferice.
4. Stimulează sinteza interferonului (acțiunea antivirală).
5. Manifestă efect expectorant, fiind eliminat prin căile respiratorii, exercită acțiune benefică asupra ventilației alveolare, circulației pulmonare.
6. Posedă efect antiseptic.
7. În cazul administrării topice exercită acțiune iritantă, revulsivă și antimicrobiană.

Indicații:

1. Insuficiență cardiacă acută și cronică (în tratament complex).
2. Colaps.

3. Abolirea respirației în pneumonii și alte maladii infecțioase.
4. Intoxicație cu preparate narcotice și hipnotice, supradozarea cu glicozide cardiace.
5. Topic pentru fricționări în caz de artrite, reumatism.

Reacții adverse. Infiltrație în locul administrării, reacții alergice.

Sulfocamfocaina, spre deosebire de camforă, este solubilă în apă, poate fi administrată intravenos și intramuscular (luând în considerare prezența procainei, e necesar de a controla sensibilitatea individuală față de ea) (tab. 45).

Cordiamina (derivatul dietilamidei acidului nicotinic) exercită influență directă și reflectorie (stimularea receptorilor zonei sinocarotidiene) asupra centrului respirator și vasomotor. Cordiamina îmbunătățește circulația coronariană, metabolismul miocardului, posedă efect hepatoprotector și antipelagric moderat.

Indicații:

1. Dereglări acute și cronice ale circulației sanguine.
2. Pentru mărirea tonusului vascular și în caz de abolire a respirației la bolnavii cu boli infecțioase și la reconvalescenți.
3. În colaps acut și asfixie.
4. În stările de șoc survenite în decursul intervențiilor chirurgicale și în perioada postoperatorie.
5. Asfixie a nou-născuților.
6. Intoxicații cu anestezice, hipnotice, analgezice.

Contraindicații. Predispoziție către reacții convulsive.

Efecte adverse. Convulsii.

Bemegridul manifestă influență stimulatoare nemijlocită asupra centrului respirator și vasomotor.

Indicații:

1. În intoxicații cu barbiturice de gravitate ușoară.
2. Pentru înlăturarea apneei în anestezie cu barbiturice și alte preparate narcotice.
3. Pentru întreruperea anesteziei cu barbiturice și accelerarea trezirii.

Contraindicații. Excitație psihomotorie, intoxicații grave cu barbiturice.

Efecte adverse. Greață, vomă, fasciculații musculare, convulsii.

Doxapramul stimulează respirația prin:

- excitarea centrilor bulbari;
- prin acțiune asupra chemoreceptorilor carotidieni.

Indicații. Insuficiența respiratorie.

Contraindicații. Epilepsie, HTA severă, astmatici în criză.

Lobelina are efecte de tip nicotinic. Stimulează respirația prin mecanism:

- direct asupra centrului respirator bulbar;
- reflex, prin intermediul sinusului carotidian.

Efecte adverse. Crește frecvența și amplitudinea respirației.

Citizina stimulează respirația prin mecanism reflex. Crește amplitudinea și frecvența respiratorie.

Pimeclonul crește amplitudinea respiratorie prin mecanism reflex. Efectele ni-

cotinice sunt de intensitate mai mică, dar cu durată mai mare decât în cazul lobelinei.

Carbogenul (amestec de dioxid de carbon 5-7% şi oxigen 95-93%), se foloseşte pe cale inhalatorie. Preparătul exercită acţiune directă şi reflectorie asupra centrului respirator, stimulează centrul vasomotor, constrictă vasele periferice, dilată vasele cerebrale.

Analepticele respiratorii actualmente se utilizează rar. În primul rând, ele esenţial măresc necesitatea creierului în oxigen, neasigurând normalizarea respiraţiei şi a circulaţiei sanguine. În al doilea rând, datorită acţiunii neselective a acestor preparate asupra centrilor nervoşi şi capacităţii lor de a stimula centrii motori ai scoarţei cerebrale, pot provoca convulsii.

Astfel, analepticele respiratorii sunt contraindicate în intoxicaţii cu toxinele, ce provoacă convulsii; în asociere cu substanţele care excită SNC; în caz de meningită, tetanos, crize epileptice în antecedente.

6.2. Antitusivele

Tusea este un act reflector de protecţie şi de autocurăţire a căilor respiratorii de către substanţele excitante pătrunse din exterior şi de produsele formate endogen (puroi, mucus, sânge etc.).

Tusea îndelungată şi frecventă exercită influenţă nefastă asupra organismului. Creşterea sistematică a presiunii intratoracice şi intrabronşice în caz de tuse contribuie la formarea treptată a emfizemului pulmonar.

Majorarea presiunii intratoracice ca urmare a tusei îndelungate sporeşte rezistenţa vasculară periferică şi induce dezvoltarea insuficienţei cardiopulmonare.

Deosebim tuse uscată şi umedă, productivă şi neproductivă. Tusea este productivă atunci, când este folositoare şi este însoţită de eliminarea secretului, exsudatului, transsudatului şi a agenţilor pătrunşi din mediul extern. Tusea uscată, chinuitoare, astfel nefolositoare, se numeşte neproductivă. În primul caz tusea prezintă un mecanism protector şi nu este necesar să fie inhibată. Tusea neproductivă se va inhiba dacă este cauzată de formarea unui secret vâscos, dificil de expectorat, fiind transformată în tuse productivă.

Pentru a înţelege mecanismul acţiunii antitusivelor vom expune pe scurt structura arcului reflex.

Arcul reflex este format din:

1. Receptorii localizaţi la nivelul:

- Aparatului respirator: nas, laringe, faringe, bronhii, pleură.
- Altor organe: inimă, tub digestiv, ficat, splină, uter.

2. Căi aferente formate din nervii aferenţi: trigemen, vag, glosofaringian şi cutanaţi.

3. Centrul tusei din bulbul rahidian (în apropierea centrului respirator).

4. Căi centrifuge, formate din căi eferente motorii ale nervilor:

- laringian inferior pentru glotă;
- frenic pentru diafragm;
- intercostali pentru muşchii intercostali.

Antitusivele sunt medicamente care acționează la nivelul centrului bulbar al tusei sau asupra altor verigi ale arcului reflex al tusei.

Clasificarea preparatelor antitusive după mecanismul de acțiune:

1. Preparate cu acțiune centrală:

- *Antitusive opiacee:* codeină (Codalin^R), etilmorfină clorhidrat, morfină, levopropoxifen.
- *Antitusive nestupefiante:* dextrometorfan (Tussină^R), oxeladină (Tusuprex^R), glaucină (Glauvent^R, Tusidil^R), noscapină, clobutinol, clofedanol etc.

2. Preparate cu acțiune periferică: prenoxdiazină (Libexin^R), benzonatat.

3. Preparate cu acțiune mixtă: butamirat citrat (Stoptussină^R), pentoxiverină, Bronhobru^R, Bronholitină^R.

Preparatele cu acțiune centrală inhibă centrul tusei în regiunea trunchiului cerebral, însă deprimă și centrul respirator. Preparatul de bază din acest grup este *codeina*, un alcaloid de opiu foarte apropiat de morfină. Totodată, spre deosebire de morfină, manifestă efect analgezic și psihotrop redus. Codeina stimulează sistemul parasimpatic (mioză, bradicardie, uscăciunea mucoaselor și creșterea vâscozității sputei), inhibă peristaltismul intestinal (efect antidiareic și constipant). Dezavantajul principal al codeinei și altor antitusive opiacee prezintă pericolul dezvoltării dependenței psihice și fizice (tab. 44).

Morfina se indică ca antitusiv în cazuri excepționale:

- cancer pulmonar,
- fracturi de coaste,
- infarct pulmonar,
- pneumotorax,
- hemoptizie.

Antitusivele nestupenfiante, spre deosebire de cele opiacee, inhibă direct și selectiv centrul tusei. În doze terapeutice nu inhibă centrul respirator și nu provoacă constipație, nici dependență.

Dextrometorfanul și *Levopropoxifenul* posedă următoarele proprietăți:

- efect antitusiv de durată medie (3-6 ore),
- nu are acțiune analgezică,
- nu deprimă motilitatea cililor respiratorii,
- nu prezintă risc de dependență.

Levopropoxifenul este un opioid de sinteză înrudit cu metadona, dar nu are acțiune analgezică.

Oxeladina nu are acțiune deprimantă asupra SNC, nu provoacă somnolență. Se impun precauții în caz de insuficiență respiratorie, afecțiuni cardiovasculare (tab. 45).

Glaucina exercită efect antitusiv asemănător codeinei, cu durată de acțiune mai mare. Nu influențează respirația, are efect slab sedativ și analgezic (tab. 44).

Antitusiv cu acțiune periferică este *prenoxdiazina (Libexin^R)*. Mecanismul efectului antitusiv este complex și include: a) acțiunea anestezică locală; b) acțiunea spasmolitică la nivelul bronhiilor; c) acțiunea N-colinolitică asupra receptorilor aferenți ai bronhiilor și pulmonilor. Preparatul este bine tolerat atât de adulți, cât și de

copii, deoarece nu provoacă efectele indezirabile caracteristice pentru antitusivele cu acţiune centrală. În procesul administrării prenoxdiazinei, de evitat masticarea ei, întrucât poate surveni analgezia mucoasei cavităţii bucale (tab. 44).

Benzonatatul acţionează prin deprimarea tusei, inhibând componenta aferentă a reflexului, la nivelul receptorilor tusigeni.

Antitusivele cu acţiune mixtă combină proprietăţile antitusive, expectorante, bronholitice moderate şi antiinflamatoare. Ca rezultat tusea devine mai productivă şi mai puţin frecventă. În doze terapeutice preparatele din grupul nominalizat nu provoacă efecte adverse.

Butamiratul (Stoptusina) este un preparat care conţine guaifenesină şi lemn dulce. Are proprietăţi antitusive, expectorante, bronholitice moderate şi antiinflamatoare. Efectul antitusiv se explică prin anestezierea receptorilor senzitivi pulmonari. Guaifenesina este un expectorant cu proprietăţi tensioactive, reduce adezivitatea sputei, îi scade vâscozitatea. Fluxul crescut al secreţiei bronşice stimulează activitatea cililor vibratili şi facilitează expectoraţia. Tusea devine mai productivă şi mai puţin frecventă. Principiile active ale lemnului dulce *(Liquiritia)* au efecte expectorante. În ansamblu preparatul inhibă tusea, în special cea hiperreactivă, seacă şi neproductivă, manifestă proprietăţi secretomotorii şi mucocinetice care facilitează expectoraţia. Stoptusina nu inhibă centrul respirator.

Se poate utiliza în:
- tuse convulsivă,
- profilactic, pre- şi postoperatora.

Pentoxiverina asociază efectul antitusiv şi bronhodilatator.

Tabelul 44

Caracterizarea comparativă a preparatelor antitusive de bază

Preparatul	*Inhibiţia centrului de tuse*	*Inhibiţia centrului respirator*	*Dependenţă*	*Constipaţii*	*Anestezia căilor respiratorii*
Codeina	+	+	+	+	-
Oxeladina	+	-	-	-	-
Glaucina	+	-	-	-	-
Prenoxdiazina	-	-	-	-	+

Notă: „+" – prezenţa efectului; „ - „ – lipsa efectului.

6.3. Expectorantele şi mucoliticele

Sputa prezintă un secret patologic din căile respiratorii în urma afectării mucoasei cu factori infecţioşi şi fizico-chimici. Este produsul evacuat din căile respiratorii prin tuse.

Expectoraţia are acţiunea de eliminare voită a sputei. Sputa conţine:
- secreţie mucoasă bronşică,
- exsudat patologic,
- celule (microorganisme, leucocite),
- salivă,
- secreţie nazală.

Expectorantele produc fluidificarea sputei prin:
- mărirea secreției glandelor bronșice,
- modificarea proprietăților fizico-chimice ale secreției vâscoase,
- stimularea mecanismelor de eliminare a sputei (mișcarea cililor, peristaltismul bronhiilor).

Preparatele expectorante și mucolitice sunt substanțele medicamentoase care micșorează vâscozitatea și facilitează eliminarea sputei (mucus, secretul glandelor bronșice) din căile respiratorii.

Clasificarea preparatelor în funcție de mecanismul de acțiune:

1. Preparate expectorante:

🗀 cu acțiune directă: rădăcină de nalbă-mare, frunză de podbal, mucaltină, pertusină, guaifenesină, iodurile și bromurile de sodiu și de potasiu, uleiuri volatile *(aetheroleum terebentinae, eucalipti, timi).*

🗀 cu acțiune reflectorie: părți aeriene de termopsis, terpinhidrat, ipecă, licorină clorhidrat, săruri de amoniu (clorură, acetat), benzoat de sodiu.

2. Preparate mucolitice: acetilcisteină, bromhexină (Flegamin[R]), carbocisteină, mesnim (Mistabron[R]), ambroxol (Lasolvan[R]), enzime proteolitice (tripsina, chimotripsina).

2.1. Surfactanți:

- de origine animală: alveofact, curosurf,
- de origine sintetică: exosurf.

3. Preparate combinate: Bronhicum[R], Doctor MOM[R], Solutan[R], Trisolvin[R], Bronholitină[R], Bronhosan[R] .

Divizarea preparatelor medicamentoase în expectorante și mucolitice poartă un caracter condițional, întrucât orice metodă de fluidificare a sputei contribuie la expectorarea ei.

Expectorante cu acțiune directă

Efectul curativ al acestor preparate este determinat de influența directă a lor asupra glandelor bronșice, amplificând secreția bronșică. Se consideră, că polizaharidele vegetale se absorb în sânge, parțial se elimină prin glandele bronșice și concomitent cu efectul expectorant exercită efect astringent și antiinflamator.

Mucaltina prezintă polizaharidele din nalbă-mare (*Althea officinalis L.*). Rădăcina de nalbă-mare conține până la 35% polizaharide (mucilagii), asparagină, betaină, amidon. Polizaharidele manifestă acțiune emolientă, antiinflamatoare, expectorantă (tab. 45).

Indicații. Bolile acute și cronice ale căilor respiratorii superioare.

Iodurile (iodura de sodiu și de potasiu) au potențial alergizant, pot produce tireotoxicoză și fenomene de iodism (congestia mucoasei nazale, laringită, conjunctivită, erupții acneiforme).

Guaifenesina este expectorant, sedativ și miorelaxant. În doze mari poate produce paralizia mușchilor striați începând cu membrele posterioare până la oprirea respirației.

Uleiurle volatile se utilizează sub formă de inhalații cu vapori de apă. Hidratează și fluidifică secrețiile bronșice, umectează mucoasa și ușurează mișcarea cililor.

Expectorante cu acțiune reflectorie

Mecanismul acțiunii lor este determinat de excitația mucoasei stomacului, trecerea excitației în centrii nervilor parasimpatici din trunchiul cerebral, care reflector stimulează contracțiile musculaturii bronhiilor, secreția și expectorarea sputei. În doze mari preparatele din grupul menționat provoacă vomă, cauzată de excitarea centrilor vagusului, care constituie o porțiune a centrului de vomă.

Similar expectorantelor din grupul precedent, preparatele cu acțiune reflectorie pot fi eficiente doar la debutul afecțiunilor respiratorii acute, însoțite de un secret mucos discret. Nauzeea exprimată și voma prezintă manifestările supradozării acestor medicamente. Ele sunt contraindicate în afecțiunile gastrice și duodenale, în caz de predispoziție către bronhospasm, sarcină etc.

Ipeca conține emetină. Are acțiune expectorantă prin mecanism reflex.

Sărurile de amoniu în doze mari produc iritație gastrică, până la vomă și epigastralgii. Pot produce stimularea SNC până la convulsii.

Benzoatul de sodiu este iritant gastric ca urmare a acidului benzoic rezultat în mediul acid.

Mucoliticele sunt substanțele medicamentoase care, fiind eliminate prin mucoasa bronhiilor, lichefiază mucusul bronșic, favorizând expectorarea lui. Ele modifică proprietățile fizico-chimice ale mucusului bronșic, sunt capabile să dizolve mucina – mucus vâscos format de glandele bronșice, care conține mucopolizaharide, glicoproteide și acizi sialici. Sialoglicoproteidele asigură vâscozitatea sputei.

Acetilcisteina, bromhexina și alte preparate mucolitice scindează legăturile disulfidice ale mucoproteinelor și provoacă depolimerizarea sialoglicoproteidelor. Drept consecință, se lichefiază sputa și se facilitează expectorația.

Acetilcisteina prin gruparea sulfhidrică reduce legăturile disulfhidrice din mucoproteine (tab. 45).

Efecte adverse. Bronhospasm, asfixie prin umplerea bronhiilor cu secreția fluidificată, (la pacienții cu expectorație redusă). Nu se asociază cu eritromicina, tetraciclina.

Indicații:

- afecțiuni bronhopulmonare acute sau cronice cu hipersecreție obstructivă, bronșită obstructivă;
- în laborator pentru fluidificarea sputei în scopul examenului microbiologic;
- antidot în cazul intoxicației cu paracetamol.

Contraindicații. Astmul bronșic.

Carbocisteina – mucolitic, mucoreglator indicat în afecțiuni bronhopulmonare acute. Poate produce reacții de intoleranță gastrică. Este contraindicat în ulcerul gastric.

Bromhexina – derivat sintetic de visicină, alcaloid din *Adhatoda vasica*. Stimulează activitatea lizozomilor, crescând secreția enzimelor ce hidrolizează mucopolizaharidele. Are și mecanism mucoreglator, modificând compoziția mucinei în sensul creșterii de sialomucine acide, prin stimularea sialtransferazei. Este contraindicat în ulcerul gastroduodenal. Se impune administrarea cu prudență la astmatici (tab. 45).

Indicații. Bronşite acute sau cronice, bronşiectazie.

Ambroxolul (Mucosolvan) este mucoreglator – mucolitic. Stimulează secreția de surfactant pulmonar. Administrarea concomitentă a ambroxolului cu antibiotice (amoxicilină, cefuroxim, eritromicină, doxiciclină) crește concentrația pulmonară a antibioticului (tab. 45).

Enzimele proteolitice (tripsina, chimotripsina), administrate inhalator, au eficacitate mare în fluidificarea secrețiilor traheobronşice. Au acțiune iritantă pronunțată provocând: faringită, laringită, eritem cutanat. De aceea, au utilizare limitată.

Surfactantul este o substanță tensioactivă care acoperă într-un strat subțire suprafața interioară a alveolelor. Asigură stabilitatea celulelor alveolare în procesul de respirație și le protejezează de factori agresivi, ajută la reglarea proprietăților reologice ale secrețiilor bronhopulmonare și facilitează expectorarea sputei. Reprezentantul principal al acestui grup este exosurful.

Exosurful posedă efectele surfactantului. Se indică în profilaxia și tratamentul distres sindromului respirator al nou-născuților.

Preparatele combinate manifestă proprietăți expectorante, mucolitice, antitusive și bronholitice.

Expectorantele și mucoliticele se indică în tratamentul infecțiilor respiratorii acute, traheitelor, bronşitelor, bronşiectaziei.

6.4. Medicația antiastmatică

Bronhospasmul prezintă stenoza bronhiolelor și bronhiilor, survenită ca rezultat al excitației fibrelor nervilor vagi, intoxicației cu colinomimetice, inhibitori ai colinesterazei, reacțiilor alergice (astm bronşic).

Pentru combaterea bronhospasmului se utilizează preparatele bronhodilatatoare și antiastmatice. În unele conjucturi, pot acționa împotriva spasmului bronşic medicamentele din alte clase medicamentoase (antibiotice, chimioterapice, antiinflamatoare, antihistaminice, expectorante, corticosteroizi etc.).

În terapia astmatică sunt utilizate trei grupe de bronhodilatatoare, enumerate în continuare.

1. Adrenomimetice:

a) $\beta_1 + \beta_2$ *adrenomimetice:* orciprenalină sulfat, izoprenalină clorhidrat (Izadrină[R]);

b) β_2 *- adrenomimetice:* salbutamol, clenbuterol, fenoterol, terbutalină, formoterol, salmeterol;

c) $\alpha + \beta$ *adrenomimetice:* epinefrină (Adrenalină hidrotartrat[R]), efedrină;

2. M - colinoblocante: ipratropiu bromură (Atrovent[R]), oxitropiu (Ventilat[R]), tiotropiu.

3. Preparatele care inhibă degranularea mastocitelor sau formarea mediatorilor alergici:

a) inhibitorii degranulării mastocitelor: cromoglicat disodic (Intal[R]), ketotifen (Zaditen[R]), nedocromil;

b) inhibitori ai fosfodiesterazei: teofilină (Asmafil[R]), aminofilină (Eufillină[R]).

c) glucocorticoizi inhalatorii: beclametazonă (Becotid®), budesonid, flunisolid (Inhacort®), fluticason propionat, mometason.
d) glucocorticoizi sistemici: prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă acetat.
e) antiinflamatoare nesteroidiene: fenspirid.
f) antagonişti ai leucotrienelor: montelucast, pranlucast, zafirlucast.
g) inhibitori selectivi ai lipooxigenazei: zileuton.

Bronhodilatatoarele adrenomimetice

Reprezentaţii acestei clase induc relaxarea musculaturii netede bronşice prin stimularea receptorilor β_2-adrenergici. Mecanismul efectului bronhodilatator, produs de adrenomimetice, este determinat de stimularea adenilatciclazei, creşterea AMPc care, la rândul său, activează diferite proteinchinaze, realizând relaxarea musculaturii bronşice.

Epinefrina (Adrenalina®) generează efect bronhodilatator marcat şi rapid instalat. Ea este utilă în crizele de astm bronşic, însă poate provoca efecte adverse, apărute în urma stimulării receptorilor β_1 ce vizează cordul: tahicardie, aritmii, angor pectoral.

Izoprenalina clorhidrat (Izadrina®) este un β-adrenomimetic neselectiv. Efectul bronhodilatator este marcat, rapid instalat (5 minute). Totodată, similar epinefrinei, izoprenalina poate provoca efecte adverse cardiace: tahicardii, aritmii.

β_2-adrenomimeticele reprezintă un grup de medicamente cu acţiune selectivă asupra receptorilor adrenergici β_2, fiind eficiente în administrarea orală sau inhalatorie şi având efect bronhodilatator de mai lungă durată (3-4 ore). Efectele adverse cardiace lipsesc sau sunt atenuate. Administrarea inhalatorie este preferată căii orale sau parenterale, deoarece efectul bronhodilatator este mai intens, iar efectele sistemice reduse.

Utilizarea îndelungată a preparatelor β-adrenomimetice creează însă o dificultate care constă în diminuarea treptată a reactivităţii β_2-adrenoreceptorilor şi, ca urmare, atenuarea efectului curativ. Cauza acestui fenomen este necunoscută şi, posibil, poartă un caracter funcţional, întrucât suspendarea β-adrenomimeticului restabileşte treptat eficacitatea lui. Administrarea α-adrenoblocantelor în cazul dat exercită efect terapeutic şi readuce la „normă" sensibilitatea bolnavului faţă de β_2- adrenomimetice. O altă cale de lichidare a refractilităţii bolnavului faţă de adrenomimetice prezintă trecerea temporară la tratamentul cu preparate muscarinolitice.

Bronhodilatatoare M-colinoblocante

Antagoniştii colinergici de tip muscarinic inhibă competitiv efectul bronhoconstrictor al acetilcolinei eliberate la nivelul terminaţiilor fibrelor vagale.

Actualmente utilizarea M-colinoliticelor de I generaţie (atropină, platifilină) este limitată ca urmare a duratei scurte de acţiune, tendinţei lor de a mări vâscozitatea sputei şi a altor reacţii adverse: xerostomie, dereglări de acomodaţie, tahicardie etc.

În prezent sunt cunoscuţi compuşi sintetici cu acţiune muscarinolitică mai selectivă: *ipratropiu bromură* şi *oxitropiu*. Eficienţa lor este condiţionată de lipsa

reacțiilor indezirabile atropinice și producerea unei bronhodilatații îndelungate (inhalator – 6-7 ore).

Atropina determină:

- bronhodilatație mai slabă decât adrenomimeticele,
- efect redus în criza de astm,
- este indicată rar ca urmare a efectelor secundare.

Ipratropiul bromură administrat inhalator produce:

- bronhodilatație moderată cu debut după 15 min, durata 3-4 ore,
- ameliorează semnificaţtiv funcția pulmonară,
- nu crește vâscozitatea secreției bronșice.

Indicații:

- profilaxia și tratamentul bronhopneumoniei obstructive cronice (BPOC),
- preferențial în bronșita cronică, cu hipersecreție de mucus, emfizem pulmonar,
- de alternativă în astmul refractar la beta-2 adrenomimetice,
- de elecție în bronhospasmul indus de beta-adrenolitice neselective (propranolol).

Tiotropiul bromură:

- are afinitate și potență relativ similare pe toate tipurile de receptori muscarinici M_1-M_5; selectivitate mai mare pe subtipul M_3,
- produce bronhodilatație de lungă durată (peste 24 de ore) cu ameliorarea semnificativă a funcției pulmonare,
- efectul bronhodilatator maxim se instalează în a 3-a zi (după administrare zilnică inhalatorie o dată/zi).

Indicații: tratamentul de fond al bronhospasmului asociat BPOC.

Bronhodilatatoarele metilxantinice

În practica pulmonologică se întrebuințează vast inhibitorii fosfodiesterazei. Dintre acestea, cel mai marcat efect bronhodilatator îl manifestă derivații metilxantinici (*teofilina* și derivatul ei *aminofinilina*).

Mecanismul efectului bronhodilatator al derivaților metilxantinici rămâne încă incert, fiind propuse mai multe variante:

- inhibiția fosfodiesterazei cu creșterea consecutivă a concentrației de AMPc;
- blocarea receptorilor adenozinici. Adenozina realizează contracția musculaturii bronșice și stimulează eliberarea de histamină, factor bronhoconstrictor;
- inhibiția transportului ionilor de calciu prin membranele celulare.

La nivel extrapulmonar derivații metilxantinici manifestă efect vasodilatator periferic moderat (dilată vasele coronare, encefalice și renale), efect diuretic moderat. Inhibă agregarea plachetară, stimulează centrul respirator, măresc forța și frecvența contracțiilor cardiace.

Inhibitori ai degranulării mastocitare

Cromoglicatul disodic (Intal®) este un derivat de tip cromonă, utilizat profilactic în procesele alergice, inclusiv în astmul bronşic şi rinita alergică. Preparatul nu exercită efect intrinsec, antihistaminic, antiinflamator sau bronhodilatator. Se consideră că efectul antialergic se datorează stabilizării membranei mastocitelor prin blocarea canalelor de calciu, stoparea degranulării lor şi implicit a eliminării mediatorilor alergici (histamină, acetilcolină, serotonină, leucotriene ş. a.).

Cromoglicatul de sodiu este considerat ca agent profilactic de prima linie, în special în situaţiile în care astmul cronic nu este stăpânit suficient de bine cu bronhodilatatoare. Se administrează sub formă de pulbere sau aerosol. Eficienţa tratamentului se evaluează după minim 4 săptămâni de utilizare. Deşi este bine tolerat, cromoglicatul poate genera efecte adverse cu caracter tranzitoriu. Pulberea poate fi iritantă local, cu apariţia bronhospasmului, tusei şi congestiei nazale. Mai pot fi menţionate: cefalee, vertij, greaţă, vomă şi rareori – reacţii de hipersensibilitate (prurit, urticarie, agravarea astmului, edem laringian, anafilaxie).

Ketotifenul, la fel ca şi cromoglicatul disodic, stabilizează membrana mastocitelor. Suplimentar, ketotifenul induce efecte similare cu antihistaminicele. În cursul tratamentului cu ketotifen pot apărea o serie de efecte adverse, printre care: ameţeli, cefalee, oboseală, uscăciunea gurii, creştere ponderală.

În cazul ineficienţei bronholiticelor şi cromoglicatului sodic, de asemenea, în formele severe de astm bronşic se utilizează glucocroticoizi inhalatorii.

Beclometazona şi *flunisolidul* posedă acţiune antiinflamatoare, antialergică şi antiexsudativă la nivelul căilor respiratorii, reduc superreactivitatea bronhiilor şi ameliorează funcţiile respiratorii. În doze terapeutice nu manifestă efecte sistemice.

Glucocorticoizii inhalatori sunt ineficienţi în: criza de astm bronşic şi în astm bronşic cronic sever, corticodependenţă.

Glucocorticoizii sistemici perorali sunt preparate de rezervă în următoarele situaţii:

- astmul bronşic cronic sever refractar la corticosteroizii inhalatori,
- astm bronşic cronic sever corticodependent.

Glucocorticoizii sistemici injectabili i.m. în preparate retard sunt indicaţi în următoarele situaţii:

- de alternativă în corticoterapia *per os*, în tratament ocazional (maxim 3 luni),
- de alternativă la corticoterapia *per os*, la corticodependenţi.

Antileucotrienele (*montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton*) sunt antagonişti ai receptorilor pentru leucotriene şi inhibitori ai sintezei leucotrienelor. Se indică în forme medii la bolnavii care nu folosesc glucocorticoizi inhalatori. Nu se folosesc în tratamentul crizei de astm.

Posedă următoarele efecte:

- blochează bronhoconstricţia atât în faza imediată, cât şi tardivă,
- inhibă bronhoobstrucţia indusă de efort, de aer rece şi salicilaţi,
- întrerupe mecanismele inflamatorii la nivelul arborelui bronşic cu reducerea infiltratului eozinofilic şi neutrofilic,
- influenţează migrarea eozinofilelor cu micşorarea numărului lor în sângele periferic,

- reduce efectele inflamației la nivelul mușchilor netezi bronșici cu încetinirea hipertrofiei și fenomenelor reparatorii ale acestora,
- micșorează hipertrofia glandulară cu diminuarea secreției de mucus și a obstrucției bronșice.

Indicații:
- tratamentul de fond al astmului cronic,
- profilaxia bronhospasmului indus de efort,
- astm sensibil la acid acetilsalicilic.

Se poate asocia cu bronhodilatatoare beta-2 adrenomimetice sau corticosteroizi inhalatori.

Antagoniștii receptorilor pentru leucotriene sunt *montelukast* (*Singulair*), *zafirlukast*, *pranlukast*. Aceștia blochează receptorii pentru leucotriene acționați de leucotrienele LTC4, LTD4, LTE4, care au efect bronhoconstrictor puternic, stimulează secreția de mucus, favorizează formarea edemului. *Montelukastul* se folosește în tratamentul de fond în astmul cronic, profilaxia bronhospasmului indus de efort, astm sensibil la aspirină. Se poate asocia cu beta-2 stimulatoare sau glucocorticoizi inhalatori. *Zafirlukastul* are o biodisponibilitate mare și se leagă peste 99% de proteinele plasmatice. La administrarea concomitentă cu warfarină se monitorizează atent timpul de protrombină.

Inhibitori selectivi ai lipooxigenazei (LOX)

Zileutonul inhibă LOX. Reduce sau inhibă faza tardivă a inflamației.

Prezintă toxicitate hepatică cu creșterea enzimelor hepatice în primele 2 luni de tratament.

Indicații. Bronhospasmul indus de antigen și efort.

Astfel, farmacoterapia astmului bronșic este complexă. Utilizarea combinată (asociată sau succesivă) asigură efect bronhodilatator și spasmolitic salutifer, datorită sinergismului reciproc al preparatelor din grupele menționate.

6.5. Preparatele medicamentoase utilizate în tratamentul edemului pulmonar

Edemul pulmonar prezintă un sindrom clinic al insuficienței pulmonare acute, determinată de edemul țesutului pulmonar. Se dezvoltă ca rezultat al insuficienței cardiace acute ventriculare stângi, în afecțiunile pulmonare cu substanțe chimice, în boli infecțioase, renale, hepatice, în edem cerebral etc. Din aceste considerente, tratamentul etiotrop al edemului pulmonar se va efectua în concordanță cu factorul declanșator al patologiei în cauză. Cu toate acestea, principiile tratamentului edemului pulmonar sunt îndreptate spre înlăturarea următorilor factori patogenetici de bază:

1) Micșorarea presiunii în capilarele pulmonare.
2) Combaterea dereglărilor metabolismului gazos.
3) Reducerea permeabilității barierei hematoalveolare.

În scopul micșorării presiunii în circuitul mic se utilizează următoarele grupe farmacologice:

- **ganglioblocante**: trepirium iodură (Higroniu[R]), azametoniu bromură (Pentamină[R]), hexametoniu benzosulfon (Benzohexoniu[R]);
- **vasodilatatoare musculotrope**: nitroprusiat de sodiu, nitroglicerină, izosorbid dinitrat;

- **α – adrenoblocante**: fentolamină;
- **doze mici de neuroleptice**: clorpromazină (Aminazină[R]), prometazină clorhidrat (Diprazină[R]);
- **diuretice deshidratante**: manitul, ureea şi **diuretice active cu acţiune rapidă**: furosemid, acid etacrinic.

Un efect pozitiv în tratamentul edemului pulmonar posedă analgezicele opiacee (morfină, fentanil), care dilată arterele şi venele periferice şi consecutiv micşorează presarcina. Are loc redistribuirea sângelui în circuitul mic.

Pentru combaterea dereglărilor metabolismului gazos în cadrul edemului pulmonar se folosesc remediile antispumă (etanol şi antifomsilan).

Edemul pulmonar este însoţit de formarea spumei în alveole cu apariţia hipoxiei pronunţate, care necesită ajutor urgent. Remediile antispumă micşorează tensiunea superficială a bulelor de spumă, transformând-o în lichid, care sporeşte suprafaţa respiratorie a alveolelor. Vaporii de alcool etilic cu oxigen se inspiră prin cateter nazal sau mască. Inconvenientul alcoolului etilic în cazul dat prezintă acţiunea lui iritantă asupra mucoasei căilor respiratorii. Antifomsilanul, spre deosebire de alcoolul etilic, exercită un efect mai rapid şi, fiind administrat sub formă de soluţie alcoolică cu oxigen prin inhalaţie, nu cauzează proprietăţile iritante.

Micşorarea permeabilităţii barierei hematoalveolare se realizează prin administrarea intravenoasă a preparatelor antihistaminice (prometazină) şi a glucocorticoizilor (hidrocortizon, prednisolon şi dexametason), care manifestă efect antiinflamator şi antidepresiv. Preparatele în cauză sunt eficiente numai la etapa iniţială de formare a edemului şi cu scop profilactic.

O metodă universală de tratament a edemului pulmonar este oxigenoterapia.

În anumite cazuri, pentru amplificarea activităţii cardiace (exclusiv în stenoza mitrală) se utilizează glicozide cardiace: strofantină, digoxină, corglicon.

Tabelul 45

Preparate bronhopulmonare

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Cordiamina *Cordiaminum*	Fiole, 1, 2 ml Flacoane, 15 ml	Subcutanat, intramuscular, câte 1-2 ml de 1-3 ori pe zi; *per os* câte 15-40 picături de 2-3 ori pe zi
2.	Camfor *Camphorum*	Fiole, sol. 20% - 1-2 ml	Subcutanat, câte 0,2-1 g (1-2 ml)
3.	Sulfocamfocaină *Sulfocamphocainum*	Fiole, sol. 10% - 2 ml	Subcutanat, intramuscular, câte 2 ml de 2-3 ori pe zi; în cazuri de urgenţă intravenos
4.	Oxeladină *Oxeladinum*	Comprimate, 0,01; 0,02 g Capsule, 0,04 g	*Per os*, câte 20 mg de 3-4 ori pe zi
5.	Libexină *Libexinum*	Comprimate, 0,1g	*Per os*, câte 0,1g de 3 ori pe zi

6.	Părţi aeriene de termopsis *Herbae thermopsidis*	Infuzie, 0,6-180 ml	*Per os*, câte 15 ml (1 lingură) de 3 ori pe zi
7.	Mucaltină *Mucaltinum*	Comprimate, 0,05 g	*Per os*, câte 1-2 ml comprimate
8.	Tripsină cristalină *Trypcini crystallisatum*	Fiole, flacoane, 0,005, 0,001 g	De dizolvat în 2-3 ml sol. injectabilă, se utilizează inhalator sau se administrează intramuscular
9.	Acetilcisteină *Acethylcysteinum*	Fiole, sol. 10% - 2 ml Fiole, sol. 20% 5, 10 ml pentru inhalaţii	Intramuscular, câte 0,1-0,2 g Inhalator, câte 0,4-1,0 g
10.	Ambroxol *Ambroxolum*	Comprimate, 30 mg; sirop, 15 mg/5 ml în flacoane 100 ml	*Per os*, câte 30 mg de 3 ori pe zi
11.	Bromhexină *Bromhexinum*	Comprimate, 0,008 g	*Per os*, câte 2 comprimate de 3-4 ori pe zi
12.	Teofilină *Theophyllinum*	Pulbere; supozitorii câte 0,2 g	*Per os* şi rectal câte 0,4 g de 3 ori pe zi
13.	Aminofilină *Aminophyllinum*	Pulbere, comprimate, 0,15 g; fiole, sol. 2,4%-1 ml	*Per os*, câte 0,1-0,15 g de 3 ori în zi; intramuscular, câte 0,24 - 0,36 g (1-1,5 ml); intravenos, câte 0,12-0,24 g (5-10 ml)

Capitolul VII. PREPARATELE MEDICAMENTOASE CU INFLUENȚĂ ASUPRA APARATULUI CARDIOVASCULAR

7.1. Tonicardiacele

Circulația sanguină este menținută de: funcția cardiacă (de pompă), integritatea vaselor, reglarea mecanismelor neuroumorale complexe și volumul sângelui circulant.

Mușchiul inimii (miocardul), atât atriile cât și ventriculele, sunt formate din fibre musculare striate. Miocardul se compune din două tipuri de țesuturi: țesut contractil (atrii, ventricule) și țesut excitoconductor (nodul sinoatrial, nodul atrioventricular, fasciculul His și rețeaua Purkinje).

Ciclul cardiac constă din:

- sistolă (contracția miocardului),
- diastolă (perioada de relaxare).

Travaliul cardiac depinde de:

- umplerea diastolică,
- rezistența periferică,
- debitul sistolic (cantitatea de lichid împins).

Miocardul are un metabolism oxidativ intens. Consumul de oxigen depinde de:

- umplerea diastolică,
- tensiunea arterială,
- rezistența periferică totală,
- viteza de contracție.

Cu cât miocardul se contractă mai puternic, cu atât crește consumul de oxigen.

Proprietățile miocardului

Funcția cronotropă (automatismul, ritmicitatea):

- proprietatea de a se contracta ritmic datorită unor impulsuri formate în interiorul său;
- frecvența cardiacă depinde de impulsurile formate în nodul sinusal;
- acesta emite la adult 70 impulsuri/minut.

Funcția batmotropă (excitabilitatea) este capacitatea de a răspunde la un stimul conform principiului "totul sau nimic".

Funcția inotropă (forța contracției) este capacitatea miocardului de a se contracta ca răspuns la stimuli.

Funcția tonotropă - capacitatea de a menține un tonus funcțional dependent de procesele metabolice.

Funcția dromotropă (conductilitatea) – proprietatea miocardului de a răspunde printr-o excitație formată într-o porțiune. Este asigurată în general de țesutul excitoconductor.

În insuficiența cardiacă sunt modificați 4 factori ai performanței cardiace:

- **Presarcina este crescută.** Presarcina este reprezentată de presiunea și volumul telediastolic, generate de gradul de întindere a fibrei cardiace la sfârșitul diastolei. Este dependentă de întoarcerea venoasă.
- **Postsarcina este crescută.** Postsarcina este reprezentată de rezistența vasului de sânge față de sângele pompat de inimă. Depinde de distensibilitatea vasului, respectiv de rezistența acestuia.
- **Contractilitatea este scăzută.**
- **Frecvența este crescută.**

Tonicardiace (cardiotonice, glicozide cardiotonicie, heterozizi cardiotonici, digitalice) se numesc substanțele medicamentoase care intensifică forța de contracție a miocardului (efect inotrop pozitiv). Se utilizează, de regulă, în tratamentul insuficienței cardiace.

Clasificarea tonicardiacelor

I. Tonicardiace directe ***(preparatele care influențează nemijlocit funcția și metabolismul miocardului):***

- Cardiotonice steroidiene (glicozide cardiotonice).
- Cardiotonice nesteroidiene (amrinonă, milrinonă etc).
- Aminele simpatomimetice (dopamină, dobutamină).

II. Tonicardiace indirecte ***(preparatele care reduc pre- și postsarcina cardiacă):***

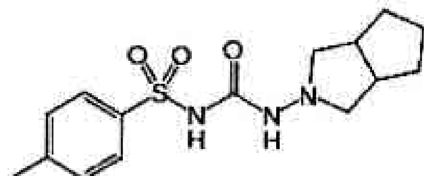
- **Inhibitoarele enzimei de conversie a angiotensinei (IECA):** captopril, enalapril etc.;
- **Diuretice** – *cu excepția celor osmotice* (hidroclorotiazidă, furosemid, spironolacton ș. a.);
- **$\beta_{1,2}$– și β_1 – adrenoblocante** (atenolol, propranolol, metoprolol, bisoprolol etc.);
- **α-β- adrenoblocante:** carvedilol;
- **Vasodilatatoare periferice** (hidralazină, nitroprusiatul de sodiu);
- **Blocante ale canalelor de calciu** (amlodipină, verapamil, diltiazem ș. a.);
- **Blocantele receptorilor angiotensinei II** (losartan, valsartan ș. a.).

Glicozidele cardiotonice

Glicozizii cardiotonici sunt substanțe neazotate de origine vegetală care manifestă efect cardiotonic selectiv. Sunt cunoscute glicozide semisintetici – metilazid, acedoxin, acetat de strofantină. Se utilizează, în principal, pentru redresarea forței de contracție a miocardului, în cazul insuficienței cardiace congestive de diferite cauze.

Din punct de vedere chimic, glicozidele cardiace sunt structuri sterolice, la care se atașează un radical glucidic în poziția 3 și un ciclu lactonic nesaturat în poziția 17 (fig. 5).

Studiile asupra corelației *structură chimică-efect farmacodinamic* au arătat că prezența părții lactonice nesaturate în poziția 17 a nucleului sterolic este esențială pentru realizarea efectelor specifice. Ceilalți substituenți, în special, radicalul glucidic din poziția 3, influențează parametrii de ordin farmacocinetic: absorbția, solubilitatea, metabolizarea. Radicalul glucidic din structura glicozidelor cardiotonice este alcătuit din 1-4 molecule glucidice de tip glucoză, ramnoză, digitoxoză, cimaroză, fructoză.



N-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylcarbamoyl)-4-methylbenzenesulfonamide
$C_{15}H_{21}N_3O_3S$

Fig. 5. *Structura chimică a glicozidelor cardiace*

Cardiotonicele se găsesc în mai mult de 15 plante, dar cele mai principale sunt: *Digitalis purpurea, Ferruginea, lanata; Strophantus gratus, Kombe; Convallaria; Adonis vernalis; Scilla maritima* etc.

În funcție de sursa de obținere, cardiotonicele se clasifică:

I. Preparate din degețel *(Digitalis)*:

- *Degețel roșu (Digitalis purpurea)* – digitoxină (Carditoxin^R, Digofton^R, Cardigin^R), cordigit, acetildigoxină (Acedoxin^R).
- *Degețel lânos (Digitalis lanata)* – digoxină (Dilanacin^R, Lanicor^R, Lancorsin^R), lanatozidă (Celanid^R), metildogoxină (medilazid^R, Bemecor^R, Lanitop^R).

II. Preparate din strofant *(Strophantus)*:

- *Strophantus Kombe* – strofantina K, strofantidină acetat.
- *Strophantus Gratus* – quabaină G (Strofantina ^R).

III. Preparate din lăcrimioară *(Convallaria majalis)* – corglicon, tinctură de lăcrimioară.

IV. Preparate din ruscuță-de-primăvară *(Adonis vernalis)* – infuzie din părți aeriene de ruscuță, adonizidă.

V. Preparate din mixandre-sălbatice *(Erysiminum)* – cardiovalen, ericrozid.

VI. Preparate din ceapă-de-mare *(Scilla marina)* – meprorcilarină (Clift^R, Talusin^R).

Efecte farmacodinamice și mecanismul realizării lor

Acțiunea benefică a glicozidelor cardiotonici se explică prin modificarea stării funcțional-biochimice în prim-plan a sistemelor cardiovascular, uroexcretor și nervos. Pentru digitalice sunt caracteristice următoarele efecte farmacologice:

A) Efect inotrop pozitiv (acțiune sistolică). Glicozidele cardiotonice au ca efect principal creșterea forței și vitezei de contracție a miocardului, cu ameliorarea randamentului funcției de pompă a cordului. Ca urmare a efectului

inotrop pozitiv, crește debitul sistolic și scade cantitatea de sânge rezidual la sfârșitul sistolei, fapt ce duce la scăderea volumului cordului.

Mecanismul manifestării efectului inotrop pozitiv prezintă rezultanta următoarelor acțiuni ale glicozidelor cardiotonice:

I. Digitalicele măresc conținutul calciului ionizat în cardiomiocite prin intermediul următoarelor circumstanțe:

- inhibiția Na^+K^+ – ATP-zei membranare (această enzimă se consideră receptor selectiv pentru tonicardiacele steroidiene), drept rezultat al interacțiunii cu SH-grupele ATP-azei, scăderea conținutului K^+ intracelular, majorarea nivelului ionilor de Na^+ și activarea metabolismului sodiu-calciu;
- facilitarea influxului transmembranar de Ca^{2+} și amplificarea eliberării Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmatic datorită formării complexului digitalicelor cu ionii de calciu și alte componente ale biomembranelor;
- eliminarea catecolaminelor din depourile labile și activarea mecanismelor AMP-ciclic dependente.

II. Modificarea proprietăților fizico-chimice și conformaționale ale proteinelor contractile, intensificarea activității proteinchinazei, ameliorarea fosforilării proteinelor ce facilitează interacțiunea lor cu calciul.

III. Eliberarea factorului endogen cu proprietăți biologic active similare digitalicelor.

IV. Realizarea acțiunii trofice salutifere a glicozidelor cardiotonice care se manifestă prin readucerea la „normă" a indicilor metabolismului energetic, plastic, lipidic și electrolitic, micșorarea necesității miocardului în oxigen și a consumului de energie, stabilizarea permeabilității membranelor lizozomale.

B) Efect cronotrop negativ (acțiune diastolică). Digitalicele măresc durata și amplitudinea diastolei (fig. 6). Efectul cronotrop negativ este realizat prin două mecanisme: pe de o parte, digitalicele cresc tonusul vagal, ca urmare a creșterii sensibilității baroreceptorilor sinocarotidieni, a stimulării vagale centrale și a facilitării transmisiei colinergice la nivelul miocardului, iar pe de altă parte, glicozidelor cardiotonice reduc tonusul simpatic, cu scăderea acțiunii acestei verigi vegetative asupra nodului sinoatrial.

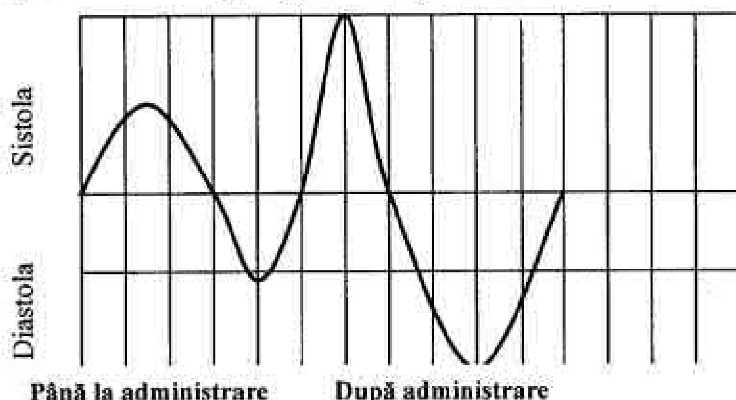


Fig. 6. *Modificarea sistolei și diastolei la acțiunea glicozidelor cardiotonice (după V.M.Vinogradov și al., 2009).*

C) Efect dromotrop negativ (scăderea vitezei de propagare a impulsurilor nervoşi prin sistemul conductor al cordului). La nivel atrial acest parametru rămâne practic neschimbat, fiind doar evident la nivelul joncţiunii atrioventriculare. Efectul nominalizat este realizat prin creşterea tonusului vagal şi acţiunea deprimantă directă asupra sistemului conductor cardiac.

D) Efect tonotrop pozitiv – creşterea tonusului muşchiului cardiac şi micşorarea dimensiunilor cordului dilatat. Se explică prin influenţa benefică asupra metabolismului miocardului (vezi mecanismul inotrop pozitiv).

E) Efect batmotrop pozitiv – amplificarea excitabilităţii miocardice. Se datorează perturbărilor ionice induse la nivelul celulei miocardice. În doze toxice glicozidele cardiotonice stimulează activitatea simpatică la nivel central şi, indirect, funcţia batmotropă. Efectul batmotrop pozitiv poate explica unele efecte adverse de tipul aritmiilor.

F) Efectul diuretic. Glicozidele cardiotonice nu influenţează diureza la subiecţii sănătoşi şi nici la cei cu insuficienţă cardiacă fără retenţie hidrosalină. De asemenea, ei nu influenţează edemele de origine extracelulară. În cazul edemelor cardiace, însă, creşterea diurezei este unul din efectele semnificative ale digitalicelor. Efectul diuretic este rezultatul ameliorării funcţiei cardiocirculatorii, cu creşterea fluxului sanguin renal. Aceeaşi ameliorare funcţională determină scăderea hiperaldosteronismului secundar, factor care întreţine retenţia hidrosalină în insuficienţa cardiacă, conform următoarei succesiuni: scăderea debitului sistolic → scăderea stimulării baroreceptorilor → creşterea tonusului simpatic → scăderea fluxului sanguin renal → hipersecreţie de renină → producţie crescută de angiotensină II → hipersecreţie de aldosteron → creşterea reabsorbţiei renale de sodiu şi apă.

G) Efecte hemodinamice. La bolnavii cu insuficienţă cardiacă congestivă, ca urmare a ameliorării performanţelor cardiace şi, secundar, a diminuării tonusului simpatic, rezistenţa periferică şi tonusul venos scad, iar fluxul sanguin creşte. Efectele digitalicelor asupra valorilor presiunii arteriale în insuficienţa cardiacă sunt variabile, ele fiind dependente de efectele cardiace şi nu de acţiunea asupra vaselor. Hipertensiunea arterială nu reprezintă o contraindicaţie pentru utilizarea glicozizilor cardiotonici, bolnavii cu hipertensiune asociată cu insuficienţă cardiacă fiind beneficiari ai terapiei digitalice.

Farmacocinetica tonicardiacelor depinde în mare măsură de liposolubilitatea diferitor substanţe, polaritatea, capacitatea de absorbţie, gradul de fixare pe proteinele plasmatice, metabolizare, epurare etc. Caracterizarea comparativă a glicozidelor cardiotonice de bază sub acest aspect este prezentată în tab. 46.

Asupra sistemului nervos central glicozizii cardiotonici exercită acţiune sedativă, inhibând $Na^+ K^+$ - ATP-aza neuronilor.

Tonicardiacele steroidiene ameliorează funcţia ficatului, aparatului digestiv şi altor organe, măresc tonusul musculaturii scheletice şi netede.

Tabelul 46

Caracteristica comparativă a glicozidelor cardiotonice

Grupa preparatelor	*Proprietăţi fizico-chimice*	*Absorbţia în intestin*	*Conjugarea cu proteinele plasmatice*	*Biotransformarea*	*Cumularea*	*Excreţia*	*Timpul de latenţă*	*Menţinerea efectului*
1. Digitoxină acedoxină, cordigit	Nepolare	Complet	Stabilă	Aproape în întregime în ficat	Pronunţată	Cu bila, urina, fecaliile	2 ore (*per os*)	2-3-săptămâni şi mai mult
2. Digoxină, celanidă, medilazidă, adonizidă, infuzie din iarbă *Ruscuţă primăvăratică*, lanatozidă	Moderat polare	Parţial	Mai puţin stabilă	Parţial în ficat	Moderat pronunţată	Preponderent cu urina, fecaliile	30 min – 2 ore (*per os*), 5-30 min (la administrare i.v.)	2-7 zile
3. Strofantina, corglicon	Polare	Nu se absoarbe, se degradează	Nu se conjugă	Nu se metabolizează	Nu are loc	Cu urina	5-10 min şi mai rapid	1-3 zile

Indicaţiile glicozidelor cardiotonice:

1. Indicaţia principală a glicozidelor cardiotonice este insuficienţa cardiacă congestivă. Opţiunea pentru o anumă glicozià şi maniera de administrare sunt condiţionate de stadiul insuficienţei cardiace, patologia asociată, caracteristicele farmacocinetice ale glicozidelor.

2. Fibrilaţie atrială cu ritm rapid (tahicardie paroxistică).

3. Fluter-ul atrial.

4. În scopul prevenirii insuficienţei cardiace a subiecţilor cu afecţiuni organice ale cordului înainte de intervenţii chirurgicale, stări infecţioase grave etc.

Contraindicaţiile administrării glicozidelor cardiotonice se pot grupa în două categorii: absolute şi relative.

Contraindicaţii absolute: intoxicaţia digitalică, idiosincrazia la digitalice.

Contraindicaţii relative: stenoza hipertrofică subaortică, blocul atrioventricular complet, tahiartmiile ventriculare, infarctul miocardic acut, miocardita acută reumatismală, cardiomiopatia cronică obstructivă, cordul pulmonar acut, stenoza mitrală cu ritm sinusal şi ventriculul drept intact, tireotoxicoza, hipokaliemia, hipomagneziemia, hipercalciemia etc.

Efecte adverse. Glicozidele cardiotonice se numără printre medicamentele cu indice terapeutic mic. Doza terapeutică se cifrează la 50-60% din doza toxică. Toxicitatea poate să apară chiar la concentraţii plasmatice considerate normale.

Efectele adverse ale digitalicelor se manifestă pe plan digestiv, cardiac, ocular, neurologic şi nespecific. Sumarul reacţiilor indizerabile ale tonicardiacelor steroidiene este prezentat în tabelul 47.

Tabelul 47

Efectele adverse ale glicozizilor cardiotonici

Tipul de efecte adverse	*Frecvente*	*Rare*
gastrointestinale	Anorexie, greaţă, vomă	Dureri abdominale, constipaţie, diaree, hemoragii
cardiace	Accentuarea insuficienţei cardiace, tahicardie atrială cu bloc a-v, bradicardie sinusală, tahicardie joncţională neparoxistică, contracţii ventriculare premature	Fibrilaţie atrială, tahicardie ventriculară, fibrilaţie ventriculară, bloc sinoatrial, contracţii atriale premature
oculare	Vedere colorată (verde sau galben), cu halouri	Scotoame, micropsie sau macropsie, ambliopie
neurologice	Fatigabilitate, insomnie, confuzie, vertij, depresie	Nevralgii, convulsii, delir, psihoză
nespecifice	-	Reacţii alergice, idiosincrazie, trombocitopenie, ginecomastie

Reprezentanţi

Din punct de vedere farmacodinamic, practic nu există deosebiri între reprezentanţii clasei glicozidelor cardiotonice. Există, în schimb, diferenţieri nete în privinţa caracteristicilor lor farmacocinetice impuse de gradul de liposolubilitate al fiecărui compus.

Digitoxina este o glicozidă pură obţinută din *Digitalis purpurea*. Datorită liposolubilităţii marcate, se absoarbe digestiv în proporţie de 95-98%. La nivel plasmatic, 90% circulă legată de proteine. Digitoxina este metabolizată hepatic şi se elimină predominant pe cale biliară, 7% din doza administrată în 24 de ore. Timpul de latenţă este de 30-120 de minute, efectul maxim apare după 4-12 ore şi se menţine 2-3 săptămâni după întrerupere.

Acetildigitoxina. Durata efectului este de 2 săptămâni chiar după administrarea unei singure doze. Are efect bradicardizant intens.

Digoxina. Prezintă o glicozidă cea mai utilizată la ora actuală. Se absoarbe la nivel digestiv în proporţie de 50-60%, sub 50% se leagă de proteinele plasmatice şi se elimină nemetabolizată, pe cale renală, în proporţie de 20%. Latenţa este de 5-30 minute, efectul maxim apare după 2-5 ore şi se menţine 2-6 zile după întreruperea administrării (tab. 48).

Lanatozida C se foloseşte mai ales oral, având o biodisponibilitate mai redusă decât digoxina (40-50% din doza ingerată). $T^{1/2}$, legarea de proteinle plasmatice, durata acţiunii sunt asemănătoare cu ale digoxinei.

Strofantina este o glicozidă extrasă din *Strophantus*. Nefiind practic liposolubilă, se administrează numai pe cale intravenoasă. Legarea sa de proteinele plasmatice este practic neglijabilă, iar eliminarea se face pe cale renală de (40-50% din doza administrată în 24 de ore). Efectul apare la 5-10 minute de la administrare, este maxim după aproximativ o oră şi dispare după 1-2 zile de la întreruperea administrării (tab. 48).

Cardiotonicele neglicozidice *(amrinona, milrinona, enoximona, pimobendanul, levosimendanul)* inhibă fosfodiesteraza III, enzimă membranară care inactivează AMP ciclic. Creşterea concentraţiei intracelulare de AMP ciclic duce la creşterea inotropismului cardiac şi producerea vasodilataţiei. În utilizarea clinică ameliorează indicii de perfomanţă cardiacă la bolnavii cu insuficienţă (cresc volumul bătaie, indicele cardiac şi scad presiunea telediastolică şi rezistenţa vasculară sistemică şi pulmonară). Se utilizează la un răspuns suficient la digitalice, diuretice sau vasodilatatoare. În prezent aceşti compuşi au o utilizare limitată. Nu se administrează pe termen lung pe cale orală deoarece pot creşte mortalitatea (posibil ca urmare a inducerii de aritmii). Se administrează strict intravenos, într-un tratament de scurtă durată (circa 48 de ore), exclusiv în spital, în secţii de terapie intensivă şi sub monitorizare.

Levosimendanul este un sintetizator al calciului care blochează fosfodiesteraza, deschide canalele de potasiu, sporeşte contractilitatea, manifestă efect vasodilatator. Se indică în insuficienţă cardiacă acută şi cronică (tab. 48).

Aminele simpatomimetice *(dopamina, dobutamina)* au un efect inotrop pozitiv pronunţat datorat β stimulării miocardice, însă utilizarea clinică este limitată din cauza efectului aritmogen şi necesităţii administrării parenterale.

Dopamina este un neurotransmiţător din grupa catecolaminelor, precursor de noradrenalină, cu un rol fundamental în creier pentru controlul motricităţii. Este utilizat datorită acţiunii sale stimulante asupra sistemului cardiovascular. Utilizată ca medicament, dopamina difundează în tot organismul şi nu doar în sistemul nervos. Exercită acţiune inotrop pozitivă şi este un medicament de urgenţă în şoc cardiogen, infecţios, hipovolemic sau traumatic. Administrarea pe cale intravenoasă este rezervată medicilor specialişti, reanimatologi şi cardiologi. Dopamina poate provoca greţuri, vărsături, crize de angor prin încetinirea circulaţiei în arterele coronare, tulburări ale ritmului cardiac (tab. 48).

Dobutamina, un derivat de sinteză al dopaminei, acţionează în principal ca agonist β_1. După administrare intravenoasă determină un efect inotrop pozitiv semnificativ cu un uşor efect cronotrop pozitiv şi o uşoară vasodilataţie periferică (scade postsarcina). Nu afectează receptorii dopaminergici la nici o doză. Efectul inotrop pozitiv, combinat cu scăderea postsarcinii, determină creşterea debitului cardiac. Din cauza efectului vasodilatator, nu se administrează la pacienţi cu hipotensiune arterială moderată sau severă. Creşte debitul cardiac cu 100% în insuficienţa cardiacă, produce tahicardie moderată, creşte fluxul sanguin coronarian, sporeşte diureza. Se indică în insuficienţa cardiacă acută după infarct miocardic acut şi decompensări ale insuficienţei cardiace congestive (tab. 48).

Tabelul 48

Glicozidele cardiotonice

Nr. ord.	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Modul de administrare*
1.	Digoxină *Digoxinum*	Comprimate, 0,25; Capsule, 0,15 mg. Soluție injectabilă, 0,25 mg/ml în fiole a 2 ml	*Peroral* câte 0,00025 g de 4-5 ori în prima zi, câte 0,00025 g de 1-3 ori în următoarele zile; intravenos, câte 1-2 ml cu sol. 0,9%. NaCl. Doza de întreținere: 0,00025 g pe zi (intravenos–1 ml)
2.	Celanidă *Celanidum*	Comprimate, 0,25 g	Doza de saturație la administrarea intravenoasă – 0,002 g (1-2 ml cu sol. NaCl 0,9%); la administrarea *perorală* – 0,005 g. Doza de întreținere: 0,0004-0,0005 g
3.	Strofantină K *Strophanthinum K*	Fiole, soluție injectabilă 0,025% - 1 ml	Doza terapeutică câte 0,0005 g (0,5-1 ml). Doza de întreținere – câte 0,00025 mg (0,5 ml). Intravenos, cu sol. 0,9% NaCl
4.	Corglicon *Corglyconum*	Fiole, soluție injectabilă 0,06% - 1 ml	Doza terapeutică – câte 0,0006-0,0012 g (1-2 ml). Doza de întreținere – câte 0,0003-0,0006 g (0,5-1 ml), intravenos, cu sol. 0,9% Na Cl
5.	Dopamină *Dophaminum*	Fiole, soluție injectabilă 0,05% - 5 ml	De dizolvat în sol. 5% glucoză și se administrează în perfuzie intravenoasă
6.	Dobutamină *Dobutaminum*	Flacoane, pulbere parenterală 250 mga	0,25 g pulbere în fiole de dizolvat în 500 ml sol. 5% glucoză și se administrează în perfuzie intravenoasă
7.	Levosimendanul *Levosimendanum*	Flacoane, pulbere parenterală 2,5 mg/ml, 5 ml	Conținutul flaconului de dizolvat în 500 ml sol. 5% glucoză și se administrează în perfuzie intravenoasă

7.2. Antiaritmicele

Aritmiile cardiace reprezintă un capitol de patologie de mare complexitate, ca urmare a mecanismelor implicate în generarea lor, localizarea variată la nivelul miocardului și numărul mare de factori etiologici implicați (tab. 51).

Antiaritmicele sunt preparatele medicamentoase utilizate pentru normalizarea ritmului dereglat al contracțiilor cardiace.

- Faza 0 – depolarizarea rapidă – influx rapid de ioni de sodiu prin canalele membranare rapide;
- Faza 1 – repolarizarea rapidă inițială – oprirea influxului sodiului, eflux de ioni de potasiu;
- Faza 2 – de platou – eflux bazal lent, diminuat, de ioni de potasiu, activarea influxului ionilor de calciu;
- Faza 3 – repolarizarea rapidă terminală – crește efluxul ionilor de potasiu, se oprește influxul ionilor de calciu;

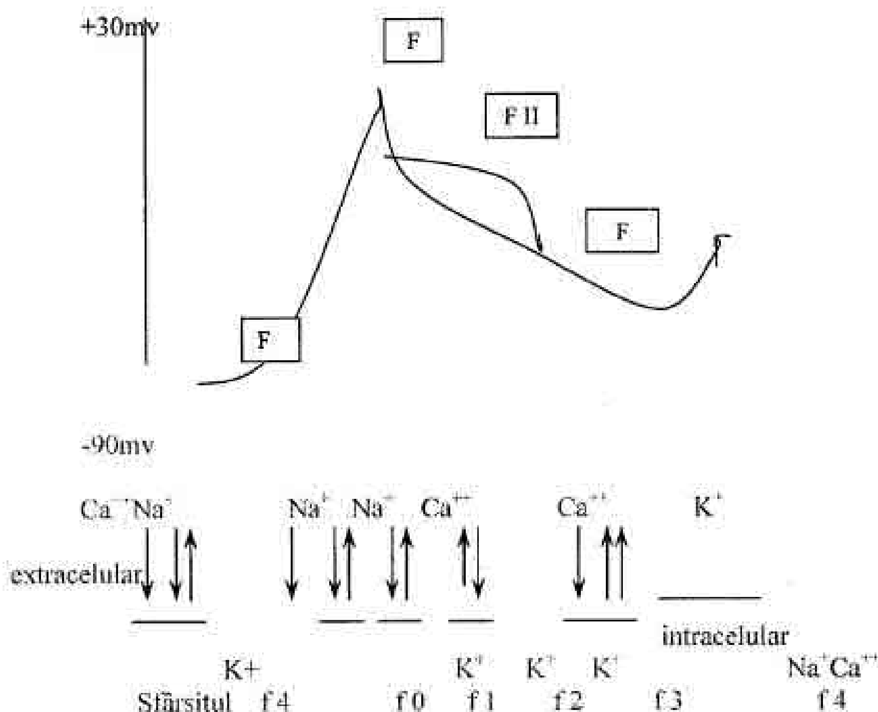


Fig. 7. *Electrograma celulară la nivelul unei fibre miocardice Purkinjie şi principalele mişcări ionice care caracterizează evoluţia potenţialului transmembranar*

- Faza 4 – potenţialul de repaos care corespunde diastolei menţinut prin intervenţia pompelor de Na^+, K^+, care transportă aceşti ioni (potasiul-intracelular, sodiul extracelular) împotriva gradientului de concentraţie. Calciul e eliminat din celule prin intermediul schimbului cu ionii de Na^+ extracelular. La sfârşitul fazei a 4-a are loc depolarizarea diastolică lentă cu un influx lent de ioni de calciu şi sodiu care contribuie la declanşarea fazei 0.

Clasificarea actuală a antiaritmicelor este în funcţie de mecanismele de acţiune şi de efectele electrofiziologice ale diverşilor reprezentanţi ai clasei (tab. 49).

Antiaritmicele din clasa I

Clasa I de antiaritmice include structuri care interferează direct cu procesul de polarizare a membranei miocardice, blocând influxul rapid de sodiu (faza 0), prin efect de tip stabilizare de membrană. Pe plan molecular, rezultatele experimentale sugerează că aceste structuri interacţionează cu un receptor situat la nivelul canalului de sodiu, consecinţa interacţiunii fiind blocarea canalului (fig. 7).

În funcţie de modul în care sunt modificaţi parametrii electrofiziologici, antiaritmicele din clasa I se împart în trei grupe:

- **Clasa I A:** chinidina, procainamida, disopiramida, etacizina;
- **Clasa I B:** lidocaina, mexiletina, fenitoina;
- **Clasa I C:** flecainida, encainida, propafenona.

Tabelul 49

Clasificarea antiaritmicelor

Clasa de antiaritmic		*Antiaritmic*	*Indicații*	*Efecte adverse*
I.Blocante ale canalelor de sodiu	**I A**	Chinidină Procainamidă Disopiramidă Ajmalina, Prajmalină, Sparteină Etacizină	Fibralație atrială, aritmii ventriculare	Aritmii „paradoxale"
	I B	Lidocaină Tocainidă Mexiletină Fenitoină Moracizină	Aritmii ventriculare	Tremor, psihoză
	I C	Flecainidă Encainida Lorcainidă Propafenonă	Extrasistole atriale și ventriculare. Tahicardie ventriculară și supraventriculară	Acțiune aritmogenă, scăderea contractilității miocardului
II. β – blocante adrenergice		Propranolol Pindolol Atenolol Metoprolol	Fibrilație și flutter atrial	Deprimare cardiacă, spasm bronșic
III. Antiaritmice care cresc durata potențialului de acțiune (blocantele canalelor de potasiu)		Sotalol Amiodaronă Bretiliu (Ornid®) Dronedaron	Fibrilație și flutter atrial, aritmii ventriculare	Bradicardie pronunțată
IV. Blocante ale canalelor de calciu		Verapamil Diltiazem Galopamil	Fibrilație și flutter atrial, aritmii AV	Deprimare cardiacă
Antiaritmice neclasificabile		Clorură de potasiu Panangină	Aritmii cauzate de intoxicație acută cu digitalice. Aritmii cauzate de hipokaliemie	Deprimarea conductibilității miocardului
Antiaritmice neclasificabile		Glicozide cardiace	Fibrilație atrială, flutter atrial, tahicardie paroxistică, tahicardie supraventriculară	Tulburări digestive (greturi, vome, diaree), neurologice (cefalee, vertij, vedere colorată) și cardiace (aritmii ectopice, bloc atrio-ventricular)

Clasa I A

Reprezentanţii acestei clase acţionează preferenţial asupra canalelor de sodiu în stare activată, blocând influxul rapid de ioni de sodiu (faza 0), cu diminuarea amplitudinii potenţialului de acţiune, creşterea duratei sale prin prelungirea repolarizării şi creşterea duratei perioadei refractare. Scăderea ratei repolarizării se soldează cu supresia consecutivă a automatismului.

Reprezentanţii clasei actionează preferenţial asupra structurilor depolarizate, fiind, deci, mai activi la nivelul zonelor patologice, comparativ cu cele indemne.

În consecinţă, interacţiunea lor se manifestă mai ales la nivelul centrilor ectopici a căror activitate este deprimată suplimentar. Efectul antiaritmic se amplifică şi prin aplatizarea fazei 4 a repolarizării. Valoarea potenţialului de repaus este scăzută, fapt ce determină diminuarea vitezei şi forţei de propagare a stimulului, efecte care, asociate cu creşterea duratei perioadei refractare, duc la instituirea blocului bidirecţional, cu întreruperea fenomenului de reintrare.

Efecte adverse. Cele mai importante dintre ele vizează activitatea cardiacă, apariţia lor fiind consecinţa exagerării acţiunii electrofiziologice a antiaritmicului la nivelul miocardului. Indiferent de reprezentantul utilizat, au fost raportate aritmii "paradoxale", de tipul: bloc sinoatrial, bloc atrioventricular, bloc de ramură şi aritmii ventriculare.

Antiaritmicele din clasa IA sunt contraindicate la bolnavii cu bloc atrioventricular preexistent.

Deprimarea forţei de contracţie a miocardului poate deveni manifestă la bolnavii cu insuficienţă cardiacă congestivă, situaţie care constituie o contraindicaţie pentru utilizarea antiaritmicelor de acest tip.

Scăderea valorilor tensionale este consecinţa vasodilataţiei şi a deprimării forţei de contracţie a miocardului. Aceste efecte sunt mai pronunţate după administrarea parenterală. Efectele gastrointestinale, de tip greaţă, vomă sau diaree pot să apară mai ales în cazul folosirii chinidinei.

Chinidina exacerbează simptomele *miasteniei gravis*. În intoxicaţia chinidinică, tratamentul vizează susţinerea funcţiilor vitale şi, în primul rând, corectarea disfuncţiei cardiocirculatorii.

Etacizina este un reprezentant al clasei I A de preparate antiaritmice, care blochează pronunţat canalele de sodiu, dar poate să blocheze şi canalele de calciu. Măreşte durata perioadei refractare nodului atrial şi atrioventricular. Reduce viteza potenţialului de acţiune.

Clasa I B

Reprezentanţii acestei clase acţionează în egală măsură asupra canalelor de sodiu activate şi inactivate. Ei scurtează durata potenţialului de acţiune şi, implicit, a perioadei refractare. Valoarea potenţialului de repaus creşte, ceea ce explică amplificarea vitezei şi forţei de propagare a stimulilor rezultaţi. Acest efect, asociat cu scurtarea duratei perioadei refractare, determină suprimarea blocului anterograd şi întreruperea fenomenului de reintrare.

Prin aceste modificări electrofiziologice, reprezentanţii clasei sunt eficienţi în aritmiile cu depolarizare parţială, aşa cum se întamplă în cazul ischemiei sau intoxi-

caţiei digitalice, precum şi în aritmiile ventriculare, şi mai puţin eficiente în aritmiile cu polarizare tisulară normală.

Întrucât în doze uzuale aceste antiaritmice nu influenţează activitatea nodulului sinoatrial, atriului şi joncţiunii atrioventriculare, ele nu sunt utilizate în tratamentul aritmiilor supraventriculare. Dozele mari pot bloca nodulul sinoatrial sau pot induce stop cardiac, în cazul coexistenţei unor anomalii ale generării sau conducerii stimulului (infarct miocardic).

Deprimarea forţei de contracţie miocardică este un alt efect comun al reprezentanţilor clasei.

Clasa I C

În această clasă se includ: *etacizina, propafenona* şi *ajmalina*.

Mecanismul de acţiune. Reprezentanţii clasei sunt blocanţi eficienţi ai canalelor de sodiu, determinând diminuarea marcată a vitezei şi amplitudinii fazei 0 şi scăderea vitezei de conducere în toate structurile cardiace, fără a afecta durata potenţialului de acţiune şi a perioadei refractare.

Antiaritmicele din clasa I C se utilizează în tratamentul extrasistolelor atriale şi ventriculare, prevenirea şi tratamentul crizelor de tahicardie paroxistică supraventriculară şi tahicardie ventriculară.

Efecte adverse şi precauţii. Efect inotrop negativ, putând decompensa insuficienţa cardiacă; bradicardie pronunţată. Au fost, de asemenea, menţionate efecte adverse de ordin digestiv şi neurologic.

Clasa II A (β-blocante)

Mecanismul de acţiune. Efectul antiaritmic al reprezentanţilor acestei clase rezultă din capacitatea lor de a bloca receptorii β-adrenergici de la nivelul cordului. Stimularea β-adrenergică este urmată de creşterea marcată a automatismului nodului sinusal şi a ţesutului Purkinje, facilitându-se astfel apariţia unor stimuli prematuri, prin accelerarea depolarizării lente (faza 4); de asemenea, viteza de conducere creşte, iar durata perioadei refractare scade. Ca urmare, β-blocantele sunt eficiente în deprimarea automatismului şi a procesului de reintrare, care implică în special nodul atrioventricular. De asemenea, β-blocantele cresc durata perioadei refractare şi scad viteza de propagare a stimulilor, în special la nivelul joncţiunii atrioventriculare; relaţia dintre aportul şi consumul de oxigen la nivelul miocardului este influenţată favorabil, reducerea hipoxiei miocardice contribuind la supresia structurilor cu automatism exacerbat.

Indicaţii. β-blocantele scad răspunsul ventricular în flutter-ul atrial şi fibrilaţia atrială, fiind folosite atunci când glicozidele cardiotonice şi-au dovedit ineficienţa sau sunt contraindicate. β-blocantele amplifică raspunsul la stimularea vagală, fiind utile în prevenirea sau suprimarea tahicardiilor supraventriculare şi, mai ales, în situaţiile în care geneza aritmiei implică mecanismul de reintrare la nivel atrioventricular.

În aritmiile ventriculare, β-blocantele sunt mai puţin eficiente în comparaţie cu antiaritmicele clasei I, cu excepţia situaţiilor în care aritmia este corelată evident cu implicarea catecolaminelor. În cazul aritmiilor induse de intoxicaţia digitalică,

β-blocantele pot fi utilizate numai în absența blocului atrioventricular; de asemenea, în cazurile în care potasiul și fenitoina sunt ineficiente.

Tahicardia sinusală poate beneficia de tratamentul cu β-blocante.

Efecte adverse și precauții. Deoarece scad forța de contracție a miocardului, β-blocantele sunt contraindicate în insuficiența cardiacă severă și în șoc. Efectul lor deprimant poate fi contracarat prin dopamină sau dobutamină.

Datorită efectelor de tip cronotrop și dromotrop negativ, β-blocantele determină scăderea exagerată a frecvenței cardiace și apariția blocurilor atrioventriculare.

La administrarea intravenoasă a β-blocantelor, valorile tensiunii arteriale trebuie monitorizate, deoarece hipotensiunea arterială poate fi frecventă.

Coexistența astmului sau a bolilor pulmonare cronice obstructive sunt contraindicații pentru utilizarea β-blocantelor neselective din cauza efectului bronhospastic al acestora. Datorită acțiunii lor cardioselective, β_1-adrenoblocantele sunt preferate în astfel de situații.

Întreruperea bruscă a administrării β-blocantelor după un tratament de lungă durată poate precipita apariția aritmiilor cardiace sau insuficienței coronariene; întreruperea se va face pe calea scăderii treptate a dozelor, într-un interval de câteva zile.

Blocantele β-adrenergice pot masca hipoglicemia, frânând revenirea la normal a valorilor glicemiei, de asemenea ele amplifică efectul factorilor hipoglicemianți.

Administrarea cronică a β-blocantelor neselective modifică profilul lipidic plasmatic reducerea semnificativă a HDL și creșterea trigliceridelor plasmatice.

Alte efecte adverse, (tab. 50), care pot surveni în cursul tratamentului, sunt greața, voma, pruritul, febra, parestezìile, tulburările vizuale, insomnia, halucinațiile, depresia. Efectele neuropsihice apar mai ales în cazul compușilor cu liposolubilitate marcată (*propranolol, oxprenolol, metoprolol*).

Clasa a III-a A

Din această clasă de antiaritmice fac parte amiodarona, sotalolul, bretiliul, dronedaronul. Ele amplifică marcat durata potențialului de acțiune și perioada refractară în toate structurile miocardice prin prelungirea repolarizarii, afectând într-o măsură mai mică funcția dromotropă. Astfel, este deprimată faza de depolarizare lentă diastolică, iar fenomenul de reintrare este supresat. În realizarea acestor efecte nu sunt implicate canalele de sodiu.

Suplimentar, reprezentanții acestei clase se opun procesului de eliberare a catecolaminelor la nivelul sinapselor adrenergice și blochează necompetitiv receptorii adrenergici.

A fost obținut un preparat nou din această clasă, similar după proprietățile farmacodinamice amiodaronei - *dronedarona* care, spre deosebire de amiodaronă, nu conține iod și nu deregleazá funcția glandei tiroide.

Clasa a IV-a A (blocantele de calciu)

Reprezentanții acestei clase (*verapamilul, diltiazemul*) blochează influxul lent de ioni de calciu, acționând asupra canalelor specifice acestui cation. Influxul lent

de calciu este implicat în procesul de depolarizare a nodulului sinoatrial şi atrioventricular. În situaţii particulare, precum ischemia miocardica şi intoxicaţia digitalică, ionul de calciu poate fi implicat în apariţia unei disfuncţii în geneza stimulilor.

Acţionând asupra structurilor dependente de activitatea canalelor lente de calciu, cu referire specială la nodulul sinoatrial şi atrioventricular, blocantele de calciu induc deprimarea fazei a 4-a a depolarizării şi creşterea duratei perioadei refractare, rezultând deprimarea automatismului şi vitezei de conducere.

Acţiunea calciu-blocantelor asupra potenţialului de acţiune la nivelul miocardului contractil şi sistemului Hiss-Purkinje este nesemnificativă.

Blocantele de calciu sunt eficiente în tratamentul tahiaritmiilor atriale de tip tahicardie paroxistică supraventriculară şi fibrilaţie atrială; aritmiile ventriculare nu sunt influenţate de reprezentanţii acestei clase.

În doze terapeutice, efectul inotrop negativ de intensitate redusă este contracarat de scăderea, prin vasodilataţie, a postsarcinii.

Tabelul 50

Reacţiile adverse ale antiaritmicelor

Preparatul	*Reacţii adverse uşoare*	*Reacţii adverse severe*
Chinidina	Diaree, greţuri, vertij, cefalee	Asistolie, fibrilaţie ventriculară, efect cardiotoxic, trombocitopenie
Disopiramida	Fenomene dispeptice, uscăciune în cavitatea bucală, retenţie urinară	Hipotensiune arterială, modificarea segmentului ST, agranulocitoză, psihoze
Procainamida	Fenomene dispeptice, uscăciune în cavitatea bucală, retenţie urinară	Stază biliară, agranulocitoză, bloc de conducere, sindrom lupoid
Lidocaina	Vertij, vomă, bradicardie, hipotensiune arterială	Stop cardiac, dereglări nervoase, lipotimie, convulsii
Mexiletina	Tremor, bradicardie, fenomene dispeptice	Afectarea ficatului
Tocainida	Fenomene dispeptice, hipotensiune arterială	Artrite, agranulocitoză, erupţii cutanate, afectarea SNC
Propafenona	Cefalee, vertij, dereglări ale vederii	Bloc atrioventricular
β-adrenoblocantele	Greţuri, diaree, hipotensiune arterială, convulsii	Bloc de conducere intracardiacă, depresia segmentului ST
Amiodarona	Greţuri, cefalee, dereglări ale vederii	Alungirea intervalului PQ, alveolită, afectarea ficatului şi a tiroidei
Blocantele de calciu	Vertij, slăbiciune generală, greţuri, hipotensiune arterială	Bradicardie, edemea

Tabelul 51

Antiaritmicele

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Chinidină sulfat *Chinidini sulfas*	Comprimate, 0,1; 0,2 g	Prima priză peroral, 0,4 g, apoi câte 0,2 g fiecare oră până la dispariția accesului
2.	Lidocaină clorhidrat *Lidocaini hydrochloridum*	Fiole, sol. 1% - 10 ml; fiole, sol. 2% - 2 și 10 ml; fiole 10% - 2 ml; picături oftalmice, sol. 2 și 4%; flacoane, 5 ml	Perfuzie intravenoasă sau intramuscular, sol. 10 % - 4 ml
3.	Novocainamidă *Novocainamidum*	Comprimate, 0,25; 0,5 g; fiole, sol. 10%-5 ml; flacoane câte 10 ml	Câte 0,25 – 0,5 g fiecare 4-6 ore *peroral*
4.	Etmozină *Aetmozinum*	Comprimate, 0,1; Fiole, sol. 2,5% - 2 ml	Câte 0,1 g 3-4 ori pe zi intern, intravenos încet, intramuscular
5.	Etacizină *Aethacizinum*	Comprimate, 0,05 g	Câte 50 mg de 3-4 ori pe zi
6.	Amildaron *Amildaronum*	Comprimate, 0,2 g; Fiole, sol. 5% - 3 ml	Intern, câte 0,2 g 2-3 ori pe zi. Intravenos cu picătura
7.	Clorură de potasiu *Potassium chloridum*	Sol.10% pentru administrare internă. Fiole, sol. 4%-50 ml. Comprimate 0,5 și 1,0 g	Intern câte 1,0 g 4-5-7 ori pe zi. Intravenos cu picătura
8.	Panahină *Pananginum*	Drajeuri, Fiole, 10 ml	Intern, câte 1-2 drajeuri pe zi. Intravenos cu picătura

7.3. Antianginoasele

În această clasă sunt incluse substanțele medicamentoase care manifestă efect curativ în tratamentul cardiopatiei ischemice.

Cardiopatia ischemică sau insuficiența coronariană apare în cazul dezechilibrului între aportul și consumul de oxigen la nivelul miocardului. Factorii, care pot genera acest dezechilibru, sunt dereglarea circulației sanguine și a metabolismului miocardului (tab. 52).

Antianginoase se numesc substanțele medicamentoase care măresc afluxul sanguin către cord sau micșorează necesitatea lui în oxigen. Se utilizează pentru profilaxia și jugularea acceselor de angor pectoral.

Tabelul 52

Factorii care determină necesitatea și aportul de oxigen în miocard

Necesitatea în O_2	*Aportul O_2*
• Tensiunea diastolică (presarcina)	• Aportul O_2 din circulația sanguină
• Tensiunea sistolică (postsarcina)	• Circuitul coronarian
• Tensiunea pereților miocardului	• Tensiunea diastolică în aortă

• Volumul ventricolelor	• Rezistența arterelor coronariene
• Diametrul inimii	• Autoreglarea metabolică
• Frecvența contracțiilor cardiace	• Circulația endo- și epicardială
• Contractilitatea	• Circulația coronariană prin colaterale
	• Diametrul arterelor coronare mari

CLASIFICAREA ANTIANGINOASELOR

I. Preparate care micșorează necesitatea miocardului în O_2 și măresc aportul lui:

a. nitrații organici: nitroglicerină, nitrosorbid, izosorbid dinitrat, izosorbit mononitrat, pentaeritril tetranitrat, nitrit de amil și preparatele cu acțiune prolongată: trinitrolong, nitro-mak, sustac, sustonit; sistemele transdermale terapeutice (STT) – nitrodisc, nitrodur, nitroderm STT etc.;

b. blocantele canalelor de Ca^{++}: nifedipină, verapamil, diltiazem, amlodipină;

c. activatorii canalelor de potasiu: pinacidil, nicorandil, minoxidil, diazoxid;

d. diverse preparate cu acțiune antianginoasă: amiodaronă.

II. Preparate care micșorează necesitatea miocardului în oxigen:

e. β – adrenoblocantele: propranolol, atenolol, metoprolol, talinolol;

f. preparatele bradicardice: alinidil, falimapil.

III. Preparate care ameliorează transportul oxigenului spre miocard:

1. Coronarodilatatoarele miotrope:

a. *inhibitorii fosfodiesterazei:* xantinol nicotinat, carbocromen (intercordin, sidnofarm), pentoxifilină;

b. *inhibitorii adenozindezaminazei:* dipiridamol, lidoflazină;

c. *donatori de NO:* molsidomină (corvaton, sidnofarm).

2. Preparate care înlătură reflector coronarospasmul: validol, corvalol, valocordin, valoserdin, corvaldin.

Preparatele cel mai frecvent utilizate în tratamentul cardiopatiei ischemice sunt: nitrații organici, blocantele de calciu, β – adrenoblocantele, preparatele metabolice.

Nitrații și nitriții

Încă din a doua jumătate a secolului XIX nitrații organici se utilizează pentru jugularea acceselor de angor pectoral și prevenția lor. Reieșind din structura chimică diversă și particularitățile farmacologice (durata acțiunii), nitrații au utilizări terapeutice diferite. Prototipul clasei este nitroglicerina.

Nitroglicerina prezintă un lichid uleios incolor, insolubil în apă, solubil în alcool.

Farmacocinetica. Preparatul se absoarbe bine prin mucoase și tegumente și rău la nivel digestiv. Este eficient în cadrul administrării sublinguale sub formă de soluție, comprimate sau capsule. Efectul se instalează peste 1-2 min și persistă 20-30 minute. În cazul administrării intravenoase efectul se dezvoltă mai rapid.

Farmacodinamia. În decursul unui secol de utilizare a nitraților și nitriților, mecanismul acțiunii lor captează atenția savanților. Efectul antianginos al nitroglicerinei este cauzat de trei mecanisme (fig. 8):

- stimulează formarea monooxidului de azot ($NO^{\cdot}$) în peretele vascular;
- intensifică sinteza prostaciclinei în peretele vascular;
- mecanism reflex: exercită α_2 – adrenoreceptorii SNC și mărește influența impulsurilor deprimante asupra centrului vasomotor (mecanism clonidinic).

Sub influența nitroglicerinei scade fluxul venos către cord, se micșorează presiunea în artriul drept, în sistemul vaselor pulmonare și, de asemenea, se reduce rezistența vasculară periferică. Ca rezultat scade presiunea intraventriculară la sfârșitul diastolei, cu eventuală reducere a dimensiunilor ventriculare. Micșorarea presiunii peretelui ventricular, corelată cu diminuarea volumului ventricular, înseamnă scăderea presiunii peretelui miocardului cu reducerea corespunzătoare a necesarului de oxigen și a consumului de energie. Scăderea presiunii cardiace contribuie la restabilirea microcirculației miocardului. Odată cu reducerea ischemiei, treptat se atenuează impulsația algică de la focarul ischemic și se abolește sindromul algic.

Proprietățile farmacologice menționate ale nitroglicerinei argumentează utilizarea nu numai în calitate de preparat antianginos, dar și ca remediu pentru tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice.

La nivelul musculaturii netede extravasculare, nitrații determină efect relaxant, care interesează musculatura netedă bronșică, tractul gastrointestinal, căile biliare, tractul genitourinar. Acest efect este mai puțin important pe plan terapeutic, datorită duratei sale reduse.

Efecte adverse. Sunt generate în principal de exagerarea efectului terapeutic asupra patului vascular. Ele implică, astfel, funcția cardiovasculară generând hipotensiunea arterială, tahicardie, cefalee pulsativă, colaps ortostatic. Expunerea cronică la nitrați poate duce la fenomene de toleranță. Întreruperea administrării declanșează sindromul de abstinență manifestat prin cefalee, amețeli, spasm coronarian și chiar infarct miocardic.

Contraindicații. Ictus hemoragic, tensiune intracraniană, hipotensiune marcată, glaucom cu unghi închis.

În formele cronice ale cardiopatiei ischemice, în caz de insuficiență cardiacă cronică se utilizează vast formele prolongate ale nitroglicerinei. Comprimatele sau capsulele cu purtători polimeri sunt predestinate pentru utilizare perorală. Efectul se dezvoltă treptat și persistă în decurs de câteva ore. Selecția preparatelor cu acțiune prologantă se determină în concordanță cu conținutul în ele a nitroglicerinei, durata acțiunii și sensibilitatea individuală.

Trinitrolongul se livrează sub formă de peliculă polimeră. În cazul aplicării pe mucoasa gingiilor, manifestă acțiune relativ rapidă și îndelungată. Peliculele polimere conțin câte 0,001 g și 0,002 g de nitroglicerină și se indică atât în profilaxia, cât și pentru jugularea acceselor de angor pectoral. Efectul antianginos se dezvoltă peste 1-2 minute și continuă 3-4 ore. În scopul determinării dozei parțiale individuale pe mucoasa gingiilor se fixează o placă polimeră și se apreciază efectul terapeutic optim în perioada resorbției complete a plăcii. Plăcile se recomandă de aplicat după luarea mesei.

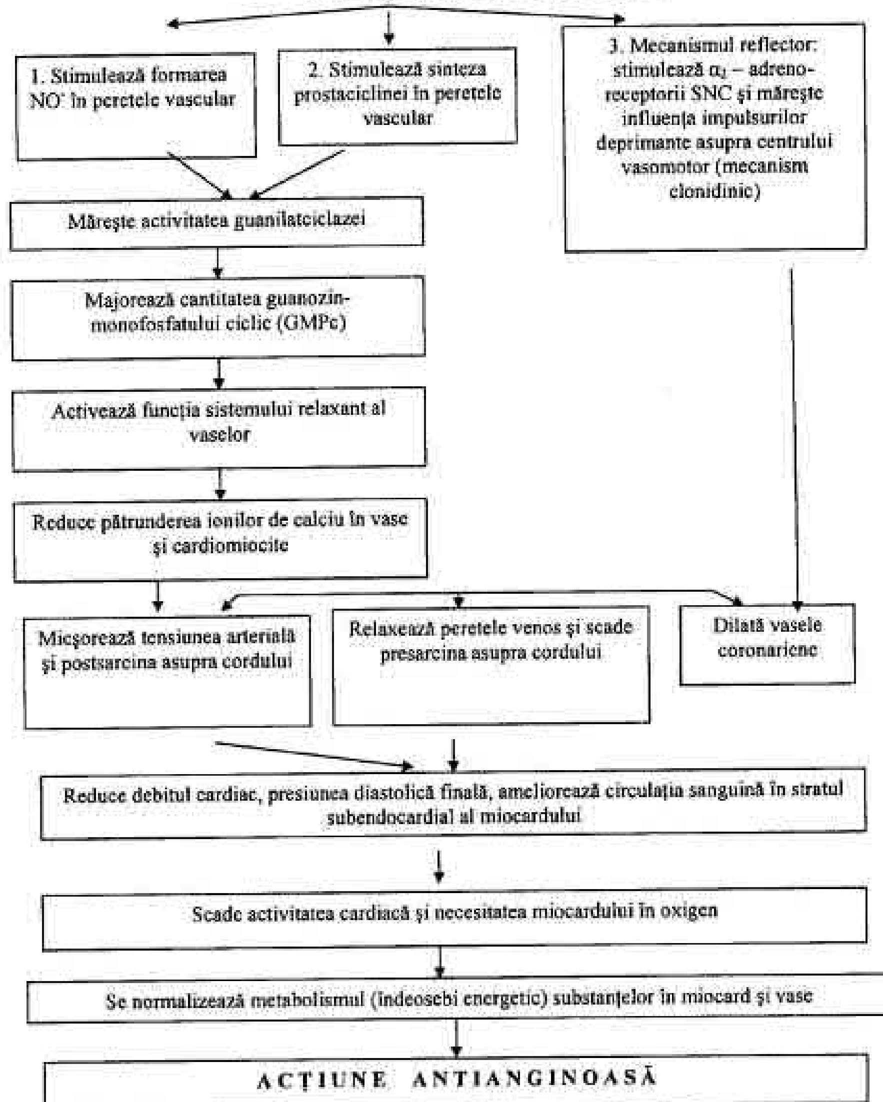


Fig. 8. *Mecanismul de acţiune al nitraţilor (Harchevici D.A., 2010)*

Unul din reprezentanţii principali ai nitraţilor organici este *Izosorbidul dinitrat (Nitrosorbid®)*. Se administrează pe cale sublinguală, intravenoasă şi inhalatorie. La utilizarea orală începutul acţiunii izosorbidului se constată peste 30-50 de min, efectul maxim – peste 1,5-2 ore, durata totală a acţiunii este de 4-6 ore. Comprimatele se administrează până la luarea mesei de 3-4 ori pe zi, pentru prevenţia acceselor în evoluţia cronică a cardiopatiei ischemice.

Fiind administrat sublingual (sub formă de comprimate), izosorbidul poate aboli accesele de angor pectoral, deşi acţiunea se dezvoltă mai lent, comparativ cu nitroglicerina.

Izosorbidul livrat sub formă de aerosol prezintă *Izomacul-spray* folosit pentru jugularea acceselor de angor pectoral, iar sub formă medicamentoasă pentru administrare intravenoasă – *Izodinitul*.

Actualmente *izosorbidul mononitrat* (Cardiosorb[R]), metabolitul activ al izosorbidului dinitrat, se utilizează în calitate de vasodilatator periferic în formele grave de insuficiență cardiacă. Diminuând tonusul vaselor periferice, preparatul reduce fluxul venos spre cord, presiunea în circuitul mic, dispneea și cianoza. Uneori se indică în tratamentul endarteritei și altor afecțiuni însoțite de spasmul vaselor periferice.

Efectele adverse și contraindicațiile sunt similare cu cele ale nitroglicerinei.

Pentaeritritil tetranitratul se folosește numai pentru tratamentul de fond al angorului pectoral.

Molsidomina (Corvaton[R], Sidnofarm[R]) prezintă un preparat antianginos din grupul sindnonimilor, cu efect venodilatator periferic, ce contribuie la scăderea refluxului venos spre cord, micșorează pre- și postsarcina asupra cordului, diminuează necesitatea miocardului în oxigen, ameliorează circulația sângelui în stratul subendocardial al miocardului și circulația colaterală în ateroscleroză coronariană.

Farmacocinetica. După administrarea orală, molsidomina se absoarbe rapid în tubul digestiv și pătrunde în circulația sistemică, se metabolizează în ficat cu formarea metaboliților vasoactivi. Timpul de înjumătățire – circa 3,5 ore. Se elimină pe cale renală, de regulă, sub formă de metaboliți. Timpul declanșării efectului depinde de modul de administrare și constituie 30 min, în cazul administrării orale, și 10 min - sublinguale.

Farmacodinamia. Preparatul manifestă efect antianginos pozitiv, scade presiunea în circuitul mic, mărește toleranța către eforturile fizice a bolnavilor cu cardiopatie ischemică. În cadrul insuficienței cardiace cronice, sub influența molsidominei se reduce dilatația ventriculelor.

Indicații. Se utilizează pentru jugularea și profilaxia acceselor de angor pectoral, în tratamentul insuficienței cardiace cronice.

Contraindicații. Hipersensibilitate față de preparat, hipotonie marcată, colaps, șoc, infarct miocardic acut, edem pulmonar toxic, primul trimestru de sarcină, nauzee.

Efecte adverse. Hipotensiune ortostatică, cefalee, rareori – flushing, nauzee.

În accesele ușoare de angor pectoral se utilizează *validolul* – soluție mentolată de 25% în eterul acidului izovalerianic. Acest lichid volatil incolor, practic insolubil în apă, exercită acțiune sedativă și vasodilatatoare reflectorie, indusă de stimularea terminațiilor nervoase senzitive ale cavității bucale. Pe o bucățică de zahăr se aplică 4-5 picături și se menține în gură până la resorbția completă. Se livrează, de asemenea, sub formă de comprimate și capsule.

În cazul întrebuințării validolului pot surveni: nauzee moderată, lăcrimare, vertij, care de obicei sunt tranzitorii.

Nicorandilul are efect vasodilatator datorită eliberării de $NO^{\cdot}$ și creșterii conductanței membranare pentru potasiu, fiind un activator al canalelor de potasiu. Are efect coronarodilatator și cardioprotector. Nu produce toleranță.

Blocantele canalelor de calciu

Ionii de calciu prezintă un interes fundamental în reglarea activității vitale. Penetrând în celule, ele activează procesele bioenergetice intracelulare asigurând realizarea funcțiilor celulare fiziologice. Transportul transmembranar al ionilor de calciu se produce prin canale speciale pentru calciu. Influxul ionilor de calciu prin membrane se reglează prin intermediul factorilor endogeni.

Clasificarea blocantelor de calciu după structura chimică:

1. *Derivați fenilalchilaminici*: verapamil (Izoptin®), galopamil, ronipamil.
2. *Derivați dihidropiridinici*: nifedipină, amlodipină, felodipină, nicardipină, nisoldipină.
3. *Derivați benzodiazepinici*: diltiazem.

Spectrul larg de acțiune se explică prin varietatea proceselor fiziologice reglate de ionii de calciu. În cazul stărilor patologice (ischemice, hipoxie), ionii de calciu, preponderent în concentrații majorate, pot amplifica procesele metabolismului celular și necesarul țesuturilor în oxigen, ce se soldează cu diverse procese destructive. În acest context, blocantele canalelor de calciu pot exercita acțiune farmacoterapeutică patogenetică. Utilizarea terapeutică de bază a acestei grupe prezintă afecțiunile cardiovasculare.

Nifedipina (fenigidina, corinfar, adalat).

Farmacocinetica. Acțiunea preparatului se dezvoltă rapid. În cazul administrării sublinguale, efectul nifedipinei se manifestă peste 5-15 min, iar pe cale orală - peste 10-30 min. Efectul maxim evaluează peste 30-90 min după administrare orală și persistă timp de 4-6 ore. În cazul utilizării perorale, 90-100% de nifedipină se absoarbe în tractul gastrointestinal. Biodisponibilitatea absolută constituie 40-60%. 95% de nifedipină se conjugă cu proteinele plasmatice. Preparatul se supune biotransformării. În organismul uman se determină trei metaboliți activi ai nifedipinei, care se elimină pe cale renală, doar o cantitate neînsemnată a preparatului se elimină cu masele fecale.

Farmacodinamia. Nifedipina inhibă transportul ionilor de calciu prin canalele lente de calciu ale membranelor celulare în interiorul cardiomiocitelor și celulelor musculare netede ale vaselor coronariene și periferice. Reducerea contractilității miocardului și activității cardiace micșorează necesarul miocardului în oxigen ca urmare a diminuării rezistenței vasculare periferice și consecutiv a creșterii fluxului sanguin. Nifedipina dilată arterele coronariene spasmate, ameliorează circulația coronariană poststenotică în cazul obstrucțiilor aterosclerotice.

Indicații. Cardiopatie ischemică – angor pectoral stabil, angor vasospastic (Prinzmetal), puseuri hipertensive, sindromul Raynaoud.

Contraindicații. Șoc cardiogen, hipersensibilitate față de preparat, infarct miocardic acut, stenoza pronunțată a orificiului aortei, hipotensiune arterială marcată, sarcina și lactația.

Efecte adverse. La începutul tratamentului sunt posibile: cefalee, flushing, tahicardie, hipotensiune, edemul gambelor, vertij, fatigabilitate, rareori – nauzee, senzație de suprasaturație, diaree, prurit, urticărie, hiperplazia gingiilor, hiperglice-

mie tranzitorie, modificarea tabloului sanguin. În ultimii ani s-a stabilit că nifedipina poate mări incidența infarctului de miocard și a ictusului.

Amlodipina este o dihidropiridină cu absorbție lentă și efect prelungit. Deși se aseamănă cu nifedipina în privința profilului hemodinamic, amlodipina induce într-o măsură mai mică tahicardie reflexă, datorită timpului lung de înjumătățire (35-50 ore) și a concentrației plasmatice mici.

Verapamilul acționează primordial asupra miocardului, determinând deprimarea funcției cronotrope, dromotrope și inotrope. Comparativ cu dihidropiridinele, verapamilul este mai puțin eficient în privința efectului vasodilatator. Administrarea intravenoasă a verapamilului produce scăderea rezistenței periferice, dar tahicardia reflexă este suprimată prin efectul cronotrop negativ direct. Acțiunea antianginoasă a verapamilului este, în primul rând, rezultatul scăderii necesarului miocardic în oxigen.

Diltiazemul este un derivat benzodiazepinic, cu acțiune similară verapamilului. Efectul său coronarodilatator este evident, în timp ce acțiunea asupra venelor sistemice este nesemnificativă.

β – adrenoblocantele

Principalele β-blocante, folosite în tratamentul antianginos, sunt: *propranololul, metoprololul și atenololul.* Farmacologia preparatelor din această clasă a fost expusă anterior.

Mecanismul antianginos se realizează prin scăderea forței de contracție și a frecvenței cu diminuarea consumului de oxigen. Totodată, creșterea duratei diastolei permite ameliorarea circulației coronariene în zona subendocardică. Acțiunea antihipertensivă contribuie suplimentar la amplificarea efectului antianginos.

Toate β-blocantele sunt eficiente în insuficiența coronariană, însă nici unul nu are un spectru de acțiune ideal. Reprezentanții blocantelor β_1-adrenoreceptorilor au avantajul cardioselectivității, dar și dezavantajul fenomenului „rebound" după suspendarea bruscă a tratamentului. Ultimul se manifestă prin agravarea bolii (accesele devin mai frecvente și mai grave, apar aritmii), până la dezvoltarea infarctului de miocard, a morții subite. Frecvența fenomenului „rebound" constituie 5%. Din aceste considerente, se impune întreruperea temporală a β-adrenoblocantelor, în special, în cazul administrării lor îndelungate – timp de 4-6 săptămâni.

În acest context, β-blocantele sunt considerate ca antianginoase de a doua opțiune, utilizarea lor presupunând asocierea cu derivați din clasa nitraților și nitriților.

Alte preparate și mecanisme de acțiune

Fendilina blochează canalele de calciu și calmodulina. Inhibă fosfodiesteraza, cu creșterea AMPc. Are efecte reduse asupra frecvenței cardiace, respectiv asupra presiunii sangvine.

Prenilamina scade disponibilul de calciu, respectiv influxul de Na^+ prin canale rapide. Exercită efect sedativ central slab. Scade frecvența cardiacă și consumul de oxigen. Golește depozitele de catecolamine.

Dipiridamolul inhibă recaptarea adenozinei, care are efect vasodilatator coronarian selectiv. În cure prelungite se presupune că are și efect antiagregant plachetar. Nu se descrie o acțiune antianginoasă specifică, ci doar acțiune vasodilatatoare.

Carbocromenul este un vasodilatator coronarian. Îmbunătăţeşte activitatea metabolică a miocardului. Nu are efect antianginos propriu-zis.

Amiodarona prezintă medicaţia de rezervă în cazuri rezistente la alte tratamente: antianginos, în tratamentul de fond al cardiopatiei ischemice (angină cronică stabilă, angină vasospastică, infarct acut, preinfarct, infarct) şi ca antiaritmic în tahiaritmii atriale şi ventriculare.

Eficacitatea poate fi stabilită după 2-4 săptămâni de tratament, timp necesar stabilirii concentraţiei tisular active. Nu se asociază cu beta-blocante, verapamil, chinidină (potenţează bradicardia şi blocul atrioventricular).

Ivabradina este un preparat bradicardic care blochează conductibilitatea în nodul sinusal, nu modifică contractilitatea, reduce necesitatea miocardului în oxigen. Se utilizează în angină pectorală stabilă.

Trimetazidina blochează 3-cetoacetil-CoA tiolaza, inhibă oxidarea lipidelor, stimulează oxidarea glucozei, normalizează metabolismul energetic. Indicaţia principală este angina pectorală.

Tabelul 53

Preparatele antianginoase

Nr. d/o	***Denumirea preparatului***	***Prezentare***	***Mod de administrare***
1.	Nitroglicerină *Nitroglicerinum*	Comprimate, 0,0005 g Flacoane, sol. 1%-10 ml Fiole, sol. 0,1%-10 ml, aerosol (1 doză 0,4 mg nitroglicerină), capsule ale sol. uleioase 1%-0,05 ml	Sublingual, câte 0,0005 g, câte 1-2 picături
2.	Izosorbid dinitrat *Isosorbidi dinitras*	Comprimate, 0,005, 0,01, 0,02; fiole, sol. 0,1% -10 ml.	*Per os*, cu 30 min până la masă câte 5-10 mg de 3-4 ori pe zi; sublingval câte 2,5-5 mg. Fiola se dizolvă în 500 ml sol. izotonică, se administrează în perfuzie i.v.
3.	Izosorbid mononitrat *Izosorbidi mononitras*	Comprimate 0,02; 0,04 g	Câte 10-20 mg de 2 ori pe zi sau 40-60 mg 1 dată/zi
4.	Sustac-mite *Sustacum-mite*	Comprimate ce conţin 0,0026 g de nitroglicerină	*Peroral*, fără să fie mastecate
5.	Sustac-forte *Sustacum-forte*	Comprimate, ce conţin 0,0064 g de nitroglicerină	*Peroral*, fără să fie mastecare
6.	Validol *Validolum*	Comprimate, 0,06 g Flacoane, 5 ml	Sublingual, câte 0,06 g; 3-4 picături de soluţie pe o bucăţică de zahăr
7.	Nifedipină *Nifedipinum*	Comprimate, 0,01; 0,02 g	*Peroral*, câte 0,01-0,02 g ţinând cont de valoarea tensiunii arteriale

8.	Verapamil *Verapamilum*	Comprimate, drajeuri, 0,04, 0,08 g; fiole, sol. 0,25% - 2 ml	Intravenos, se administrează câte 2-4 ml sol. 0,25%; intravenos, în jet sau perfuzie în 100-150 ml sol. izotonică, *per os*, câte 0,04-0,08 g de 3-4 ori pe zi
9.	Amlodipină *Amlodipinum*	Comprimate, 0,0025, 0,005, 0,01 g	Câte 5-10 mg o dată pe zi
10.	Molsidomină *Molsidominum*	Comprimate, 0,002, 0,004 g	Câte 2-4 mg de 2 ori pe zi
11.	Ivabradină *Ivabradinum*	Comprimate, 0,005, 0,0075 g	Câte 5 mg, 7,5 mg de 2 ori pe zi
12.	Trimetasidin *Trimetosidinum*	Comprimate, 0,02 g; comprimate cu eliberare lentă, 0,035 g; comprimate cu acțiune prolongată, 0,06 g	Câte 60-70 mg pe zi, divizată în 3 prize

7.4. Antihipertensivele

Hipertensiunea arterială este una dintre cele mai frecvente boli cardiovasculare, fiind întâlnită la aproximativ 20% din indivizi. Valorile crescute ale tensiunii arteriale determină în timp leziuni vasculare care interesează în special teritoriile vitale și care duc la accidente vasculare cerebrale, insuficiență renală, coronariană și cardiacă. Scăderea valorilor tensiunii arteriale împiedică sau întârzie apariția unor asemenea consecințe.

Antihipertensivele (hipotensivele) se numesc substanțele medicamentoase, care diminuează tensiunea arterială sistemică. Antihipertensivele includ substanțe medicamentoase care acționează prin diverse mecanisme (tab. 54). Din aceste considerente ele se pot clasifica după cum urmează:

Clasificarea preparatelor antihipertensive:

I. Antihipertensive neurotrope:

1. *Stimulatori ai adrenoreceptorilor centrali*: clonidină clorhidrat (clofelină), metildopa (Dopegit[R]), guanfacină clorhidrat (Estulic[R]), guanabenz.
2. *Simpatolitice*: rezerpină, guanetidină, guanadrel, bretiliu tozilat.
3. *α-adrenoblocante*: fentolamină clorhidrat, prazosină (Minipres[R]), trimazosină, doxazosină.
4. *β-adrenoblocante*:
   - neselective ($β_1$ și $β_2$): propranolol (Anaprilină[R]), nadolol, sotalol, timolol, oxprenolol, pindolol;
   - selective ($β_1$): metoprolol, atenolol, acebutolol (Sectral[R]), betaxolol, bisoprolol, talinolol.
5. *α-β-adrenoblocante*: labetalol, carvedilol, proxodolol.

6. *Ganglioblocante*: hexametoniu benzosulfon, azametoniu, trimetafan, trepiriu iodură.
7. *Agoniști selectivi ai receptorilor imidazolinici*: moxonidină (Ținț[R]), rilmenidină.
8. *Antiserotoninice:* ketanserină.

II. Antihipertensive periferice:

1. Vasodilatoare periferice:

A. Arteriodilatatoare: hidralazină clorhidrat (Apresină[R]), diazoxid (Hiperstat[R]), minoxidil, molsidomină (Corvaton[R]), pentoxifilina (Trental[R]).

B. Venodilatatoare: bendazol, nitroglicerină, izosorbid dinitrat și mononitrat.

C. Arterio- și venodilatatoare: nitroprusiat de sodiu.

2. Blocantele canalelor de calciu: verapamil, diltiazem, galopamil (Procorum[R]), amlodipină (Norvasc[R]), isradipină (Lomir[R]), nicardipină.

3. Activatorii canalelor de potasiu: cromakalim, nicorandil, pracidil.

4. Inhibitori ai enzimei de conversie: captopril, enalapril (Ednit[R]), ramipril (Tritace[R]), lisinopril (Diroton[R]), spirapril, perindopril, moexipril, zofenopril, fozinopril, cilazapril, trandolapril, benazepril etc.

5. Blocantele receptorilor angiotensinei II: losartan (Cozaar[R]), valsartan, irbesartan, eprosartan, candesartan, telmisartan, olmesartan, zolasartan.

6. Blocant al reninei: alischiren.

7. Spasmolitice miotrope: magneziu sulfat, papaverină clorhidrat, bendazol (Dibazol[R]).

III. Preparate pentru tratamentul complex al hipertensiunii arteriale și antihipertensivele combinate:

1. Diuretice: hidroclorotiazidă (Diclotiazid[R]), furosemid (Lazix[R]), clopamidă, bumetanidă, indapamidă, spironolactonă, triamteren.

2. Preparate care deprimă SNC: neuroleptice, tranchilizante, sedative, hipnotice.

3. Antihipertensive combinate: Adelfan[R], Viscaldix[R], Capozid[R], Captopres[R], Normotens[R], Brinerdină[R].

α_2 – adrenomimetice centrale

În tratamentul hipertensiunii arteriale se utilizează *clonidina clorhidrat (Clofelină[R])*, mecanismul de acțiune al căreia este determinat de stimularea α_2 – adrenoreceptorilor centrali, care inhibă funcția centrului vasomotor. Acțiunea preparatului începe peste 1-2 ore la administrarea orală, peste 15-20 minute după administrarea intravenoasă și durează de la 2 până la 12 ore. Clonidina exercită acțiune hipnotică și sedativă, scade activitatea glandelor digestive și, de asemenea, temperatura corpului. Preparatul se administrează oral, parenteral, iar pentru jugularea puseului hipertensiv – sublingual.

Similar clonidinei acționează *metildopa*, care se utilizează în tratamentul hipertensiunii moderate și severe. Se folosește sub formă de comprimate. Peste 1-1,5

luni de la începutul tratamentului cu metildopa se dezvoltă dependență și efectul hipotensiv scade. În acest caz este oportun de utilizat preparatul în cauză în asociere cu alte antihipertensive și diuretice.

- *Guanfacina (Estulic®)* este un antihipertensiv central, efectele sale fiind comparabile cu ale clonidinei. Se administrează pe cale orală. Efectele adverse se întâlnesc mai rar, decât în cazul clonidinei.

Efectele adverse ale preparatelor din această grupă: efect sedativ, deprimare, uscăciunea mucoaselor, fatigabilitate, hipotensiune posturală.

Simpatolitice

Rezerpina este un alcaloid extras din *Rauwolfia*, dar se poate obține și pe cale sintetică. Efectul antihipertensiv este consecința scăderii tonusului simpatic, cu reducerea rezistenței periferice vasculare și scăderii, în măsură mai mică, a debitului sistolic. Efectele sale apar după câteva zile de administrare și ating plafonul maxim după câteva săptămâni cu o remanență de 3-4 săptămâni de la întreruperea tratamentului.

Este indicată în hipertensiunea moderată, la pacienții nereceptivi la monoterapie cu diuretice sau β-blocante. Asocierea unui diuretic potențează efectul antihipertensiv al rezerpinei.

Efecte adverse. Congestie nazală, efecte dispeptice, endocrine (galactoree, ginecomastie, impotență), bronhospasm. Unul din cele mai semnificative efecte adverse este sindromul depresiv. De aceea, depresia endogenă în antecedente este o contraindicație în utilizarea rezerpinei.

În legătură cu efectele adverse, rezerpina este inclusă în componența unui șir de preparate antihipertensive combinate:

- *adelfanul* – comprimate ce conțin rezerpină și dihidralazină;
- *adelfan-esidrexul*, conține rezerpină, dihidralazină și hidroclorotiazidă;
- *brinerdina* – conține rezerpină, dihidroergocristină, clopamidă;
- *cristepina* – drajeuri, care după compoziție corespund brinedinei;
- *trirezidul* și *trinitonul* – după compoziție sunt comprimate similare preparatului adelfan - esidrex.

Guanetidina are acțiune mai selectivă asupra neuronilor adrenergici periferici, interferând cu stocarea și eliberarea noradrenalinei, ocupând locul acesteia în stocurile neuronale. Scade marcat tonusul venos, întoarcerea venoasă, produce scăderea marcată și energică a tensiunii arteriale, bradicardie, micșorarea debitului cardiac, scăderea secreției de renină. Fluxul sangvin tisular scade, sunt inhibate reflexele cardiovasculare care adaptează tensiunea arterială în câmp gravitațional, favorizând apariția colapsului ortostatic. Compensator poate apare retenția de sodiu și creșterea volumului plasmatic. Efectul se instalează mai repede decât în cazul rezerpinei. Se folosește în forme grave, avansate de HTA. Se poate asocia cu diuretice și vasodilatatoare directe. Sistarea tratamentului se face treptat.

Raunatina exercită efect hipotensiv, similar rezerpinei, manifestă, de asemenea, acțiune antiaritmică și induce sedarea SNC. Ultimul este mai puțin exprimat decât la rezerpină. Raunatina este, de regulă, bine tolerată și generează mai puține *efecte adverse decât rezerpina.*

Ganglioplegicele. *Trimetafanul* se poate folosi în crize hipertensive şi în anesteziologie pentru reducerea hemoragiilor în intervenţiile chirurgicale.

Ketanserina este un antagonist al receptorilor serotoninici 5- HT_1A şi 5- HT_2A şi un blocant al receptorilor H_1. Se indică în HTA la vârstnici şi HTA asociată cu arteriopatii periferice. Poate produce cefalee şi oboseală.

α - adrenoblocante

Prazosina (Adverzuten®) este un α_1– adrenoblocator selectiv care se utilizează în hipertensiunea arterială şi în insuficienţa cardiacă de stază. Principalul efect farmacodinamic al prazosinei prezintă vasodilataţia periferică, scăderea pre- şi postsarcinii asupra cordului. Preparatul influenţează benefic asupra spectrului lipidic sanguin, reduce agregarea plachetară.

Prazosina se administrează pe cale orală, începând cu doze mici, înainte de culcare, deoarece bolnavul trebuie să se afle în poziţie orizontală timp de 6-8 ore pentru a preveni „fenomenul primei doze" – hipotensiune exprimată până la colaps.

Efecte adverse. Pe lângă „fenomenul primei doze", preparatul generează hipotensiune ortostatică, slăbiciune, palpitaţii, cefalee, insomnie, xerostomie.

Doxazosina şi terazosina sunt analogi structurali ai prazosinei de care diferă prin farmacocinetică, având un timp de înjumătăţire şi o durată de acţiune mai lungă.

Fentolamina este un α_1 şi α_2 - adrenoblocant neselectiv care exercită şi un efect direct relaxant asupra musculaturii netede vasculare. Suplimentar, fentolamina blochează receptorii muscarinici, serotoninici, histaminergici.

Indicaţii. Profilaxia şi tratamentul crizelor hipertensive cauzate de feocromocitom (tumoare a medulosuprarenalei).

Efecte adverse. Hipotensiune severă, tahicardie, astenie, vertij, greaţă, vomă, diaree.

β - adrenoblocante

Efectul hipotensiv al β – adrenoblocantelor este datorat reducerii debitului cardiac, activităţii sistemului renin-angiotensină şi diminuării sensibilităţii baroreceptorilor. Rezistenţa vasculară periferică poate creşte în urma vasoconstricţiei reflectorii, secundar reducerii debitului cardiac. Preparatele din această clasă scad morbiditatea prin ictus şi previn dezvoltarea insuficienţei cardiace la bolnavii cu hipertensiune arterială.

Propranololul (Anaprilina®) este un β-adrenoblocator neselectiv, absorbit rapid la administrarea orală şi eliminat relativ rapid din organism. Concentraţia maximă în plasma sanguină se constată peste 1-1,5 ore de la administrare, penetrează bariera hemato-encefalică. Este eficient, preponderent, în stadiile iniţiale ale bolii, fiind prescris, în special, persoanelor tinere. Suspendarea tratamentului cu propranolol se face treptat.

Efecte adverse. În caz de anulare bruscă a preparatului pot surveni: agravarea cardiopatiei ischemice, bronhospasm, fatigabilitate, insomnie, decompensarea activităţii cardiace, hipertrigliceridemie, scăderea toleranţei faţă de suprasolicitarea fizică, sindrom de suspendare.

Oxprenololul este un blocant neselectiv cu activitate simpatomimetică intrin-

secă (ASI). Se administrează în doză de 160 mg pe zi, majorând-o până la obținerea rezultatului scontat, doza maximă fiind de 320 mg pe zi.

Pindololul este un blocant neselectiv cu ASI, liposolubil care se administrează în doză de 5-30 mg pe zi în doză unică.

Sotalolul este un beta-blocant neselectiv pur care are și acțiune blocantă asupra canalelor de potasiu.

Carvedilolul este un beta-blocant neselectiv care exercită și acțiune alfa-1 blocantă. Este eficient mai ales în insuficiența cardiacă datorită proprietăților antioxidante. Se administrează câte 12,5 mg pe zi în 2 prize.

Atenololul este un beta-1 blocant pur, cu hidrosolubilitate marcată. Se administrează câte 50-100 mg pe zi.

Metoprololul este un cardioselectiv, administrat câte 50-300 mg pe zi, în 1-2 prize, după mese.

Alte β-adrenoblocantele cardioselective precum *acebutolol, bisoprolol, nevibolol, celiprolol, betaxolol, talinolol, esmolol* ş. a. se utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale, aritmiilor, profilaxia infarctului de miocard. În cazul administrării orale preparatele sunt absorbite rapid și se elimină, în principal, pe cale renală. La bolnavii cu fenomene bronhospastice se recomandă administrarea concomitentă a β -adrenomimeticelor.

În prezent ganglioblocantele și simpatoliticele și-au pierdut actualitatea în calitate de preparate antihipertensive s-a redus utilizarea rezerpinei și clonidinei, a căror activitate farmacologică înaltă este asociată cu un șir de efecte indezirabile (în special, influența deprimantă asupra sistemului nervos central). Din aceste considerente, s-au studiat preparate noi, care manifestă activitate antihipertensivă similară clonidinei, însă sunt lipsite de reacții adverse.

Stimulatorii receptorilor imidazolinici

Antagoniștii receptorilor imidazolinici, similar clonidinei, acționează la nivelul sistemului nervos central, însă stimulează nu α_2- adrenoreceptorii, dar așa – numiții „receptori imidazolinici" (I_1- receptori) specifici pentru ei. Acești receptori sunt localizați în partea ventrală a trunchiului cerebral și stimularea lor duce la scăderea tensiunii arteriale analogic clonidinei prin excitarea α_2– adrenoreceptorilor.

Moxonidina prezintă selectivitate mai mare pentru receptorii I_1 centrali și afinitate mai redusă pentru receptorii alfa-2 centrali, comparativ cu clonidina. Acțiunea antihipertensivă se realizează în urma stimulării receptorilor imidazolinici bulbari I_1, cu scăderea tonusului simpatic periferic și a concentrației catecolaminelor. Nu produce sedare. Are timp de înjumătățire lung, se indică în forme ușoare și medii de HTA, în treapta a doua de tratament. Produce xerostomie, cefalee.

Rilmenidina are afinitate mai mare pentru receptorii imidazolinici. Se administrează o dată pe zi în doză de 1-2 mg în HTA forma medie. Poate produce astenie, palpitații, xerostomie.

Vasodilatatoare periferice

Acționează preponderent în sectorul arterial, având un efect redus sau nul asupra musculaturii venoase netede.

Hidralazina (Apresina®) este un vasodilatator direct care acţionează, îndeosebi, asupra sectorului arteriolar. Reduce rezistenţa vasculară periferică şi valorile presiunii sanguine, însă determină tahicardie reflexă şi retenţie hidrosalină. Efectul antihipertensiv vizează cu precădere presiunea diastolică. Hidralazina tinde să amplifice fluxul sanguin renal şi cerebral.

Indicaţii. Formele medii şi severe de hipertensiune arterială în asociere cu β-blocante şi diuretice.

Efecte adverse. În tratamentul îndelungat se înregistrează sindromul similar lupusului eritematos sistemic, cefalee, tahicardie, retenţie hidrosalină, greaţă, vomă, erupţii cutanate. Poate provoca accese de angor pectoral.

Diazoxidul este un vasodilatator cu structură tiazidică. Produce scăderea valorilor presiunii sanguine prin arteriodilataţie.

Indicaţii. Crize hipertensive. Se administrează intravenos. Datorită efectelor adverse severe, diazoxidul este rar utilizat în tratamentul cronic al hipertensiunii arteriale.

Efecte adverse. Hiperglicemie, retenţie hidrosalină, aritmii, palpitaţii, agravarea patologiei cardiace, reacţii extrapiramidale, leucopenie, trombocitopenie.

Pentoxifilina (Trental®) este un preparat vasodilatator. Preparatul ameliorează microcirculaţia şi proprietăţile reologice ale sângelui, blochează receptorii adenozinici. Inhibă fosfodiesteraza şi contribuie la acumularea AMPc în trombocite. Reduce agregarea plachetară, măreşte elasticitatea hematiilor.

Indicaţii. Dereglarea circulaţiei arteriale şi venoase periferice, circulaţiei cerebrale, tulburarea microcirculaţiei la nivelul ochilor şi urechii interne.

Efecte adverse. Fenomene dispeptice, nauzee, vomă, tahicardie, hiperemia pielii, vertij, tulburarea somnului, reacţii alergice cutanate, edeme, hemoragii.

Contraindicaţii. Sensibilitate mărită faţă de preparatele şirului xantinic, perioada acută a infarctului de miocard, tendinţe spre hemoragii, acutizarea ulcerului gastroduodenal.

Actualmente, pentru jugularea puseurilor hipertensive, se utilizează *nitroprusiatul de sodiu.* La administrarea prin perfuzie intravenoasă preparatul exercită efect rapid, marcat şi nedurabil, diminuează sarcina asupra cordului şi necesitatea miocardului în oxigen. Mecanismul de acţiune al preparatului este determinat de formarea nitrozogrupei (NO^-). Efectul hipotensiv după injectarea intravenoasă se dezvoltă peste 2-5 minute, iar peste 5-15 minute după finalizarea administrării tensiunea arterială revine la nivelul iniţial. Se utilizează numai soluţii recent pregătite şi se administrează sub controlul riguros al tensiunii arteriale. În caz de supradozare poate să se dezvolte intoxicaţie cu cianide şi alte efecte adverse.

Vasodilatatoare musculotrope

Antihipertensivele miotrope acţionează nemijlocit asupra musculaturii netede a peretelui vascular. La această grupă se referă *bendazolul.* Efectul spasmolitic şi hipotensiv survine peste 10-20 de minute după administrarea parenterală şi durează 2-3 ore. Se utilizează, de regulă, pentru jugularea puseurilor hipertensive. Faţă de bendazol (peste 7-8 zile) se dezvoltă toleranţă. Efecte adverse practic nu manifestă. Acţiune similară exercită *droperidolul* şi *papaverina clorhidrat.*

În crizele hipertensive se utilizează vast *magneziul sulfat*, efectul hipotensiv al căruia este determinat de acțiunea miotropă directă. Preparatul deprimă centrul vasomotor, exercită acțiune sedativă și anticonvulsivantă. Antagoniști ai ionilor de magneziu sunt ionii de calciu. Astfel, în cazul supradozării magneziului sulfat se indică preparatele calciului (clorură de calciu - intravenos).

Inhibitorii enzimelor de conversie (IEC)

La moment, preparate hipotensive înalt eficiente se consideră blocantele enzimei de conversie. Angiotensinogena, o proteină plasmatică, sub influența reninei, formate în rinichi, se transformă în angiotensina-1, care, sub influența altei enzime – carboxipeptidazei, formate în pulmoni, se transformă în angiotensina-2 – cea mai activă substanță presorie endogenă. Angiotensina-2 mărește rezistența vasculară periferică, stimulează secreția aldosteronului, eliminarea noradrenalinei din veziculele periferice și sinapsele simpatice centrale. Enzima de conversie crește inactivitatea bradichininei, care la fel duce la mărirea tensiunii arteriale. Crearea grupei inhibitorilor enzimei de conversie a contribuit la reducerea semnificativă a efectului hipertensiv și altor efecte ale angiotensinei-2.

Avantajele IEC sunt următoarele: nu produc hipotensiune ortostatică și nu perturbă concentrația lipidelor plasmatice, nu scad toleranța la glucide, nu reduc potasiul plasmatic, fiind utile în tratamentul insuficienței cardiace.

IEC se divid în preparate cu acțiune directă, care conțin și nu conțin grupări sulfhidrice și cu acțiune indirectă, sau promedicamente. Aceste preparate își manifestă activitatea doar după transformarea în organism în compuși activi (enalapril maleat). Primul preparat efectiv, care influențează asupra sistemului renin-angiotenzină, este captoprilul.

Captoprilul

Farmacocinetica. Preparatul conține gruparea – SH. La administrarea orală este bine absorbit în tubul digestiv, 25-30% de preparat se conjugă în sânge cu proteinele plasmatice. În cazul utilizării sublinguale a 0,025 g de preparat, concentrația maximă în sânge apare peste 45 min, la administrarea orală – peste 70-80 min. Acțiunea hipotensivă se dezvoltă peste 30-60 min, efectul maxim – peste 1-2 ore și durează 6-12 ore. În organism se metabolizează în disulfide și se elimină pe cale orală. Captoprilul nu penetrează placenta, exercită efect hipotensiv și cardioprotector, scade morbiditatea insuficienței cardiace, previne dezvoltarea nefropatiei diabetice.

Mecanismul efectului hipotensiv este determinat de câțiva factori. Preparatul blochează transformarea angiotensinei-1 în angiotensina-2, diminuează eliminarea adrenalinei din suprarenale și a noradrenalinei din terminațiile neuronilor simpatici, inhibă secreția aldosteronului, dilată vasele renale, stimulează sinteza bradichininei și deprimă inactivarea ei. Pentru jugularea crizelor hipertensive, îndeosebi la persoanele în vârstă, captoprilul se administrează sublingual în doză de 0,025 sau 0,05 g.

Enalaprilul, după proprietățile clinico-farmacologice, este similar captoprilului, însă se deosebește printr-o acțiune mai prolongată. Poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte preparate antihipertensive.

Lisinoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie, derivat al enalaprilului, cu efecte de durată mai lungă. El este activ fără a se metaboliza.

Antagoniştii competitivi ai receptorilor angiotensinei II (sartanii)

Sartanii acţionează prin blocarea receptorilor specifici pentru angiotensina 2 tip 1, producând vasodilataţie şi scăderea tensiunii arteriale. Receptorii AT tip 1 sunt situaţi mai ales în vase, miocard, creier, rinichi şi celulele care secretă aldosteron. Receptorii AT tip 2 se găsesc în medulosuprarenală, rinichi, SNC, stimularea lor având efect de favorizare a proliferării vasculare. Antagoniştii receptorilor pentru angiotensină au afinitate mai mare de 1000 de ori pentru receptorii de tip 1. Prin blocarea competitivă a acestor receptori determină vasodilataţie, creşterea excreţiei renale de apă şi electroliţi, scăderea volumului plasmatic şi reducerea hipertrofiei celulare. Sartanii nu modifică concentraţia serică de bradichinină. Efectul maxim apare lent după 3-4 săptămâni de tratament. Se indică în HTA formă medie şi severă. Sunt mai puţin eficienţi la cei din rasa neagră şi la cei cu renina scăzută. În caz de ineficienţă se recomandă asocierea cu o tiazidă.

Reacţii adverse. Hipotensiune, hiperpotasemie, insuficienţă renală, angioedem (foarte rar). Sunt contraindicate în sarcină.

Losartanul prezintă primul blocant al receptorilor angiotensinei 2, manifestând selectivitate înaltă faţă de receptorii subtipului – AT_1. Este vast întrebuinţat în tratamentul hipertensiunii arteriale şi a insuficienţei cardiace cronice. Efecte adverse se înregistrează rar. În cursul tratamentului pot apărea: tuse, erupţii cutanate, edem angioneurotic, hiperglicemie, disfagie.

Valsartanul se administrează pe stomacul gol în doză de 80-320 mg pe zi. *Irbesartanul* are un timp de înjumătăţire lung.

Candesartanul este cel mai puternic inhibitor al receptorilor AT_1, fiind un pro-drog; se administrează în doză de 4-32 mg în priză unică. Alţi compuşi: *telmisartan, eprosartan, olmesartan.*

Alischerina, blochează sinteza reninei şi transformarea angiotensinei în angiotensina 1. Se utilizează în tratamentul complex al hipertensiunii arteriale.

Blocantele canalelor de calciu

Preparatele incluse în această clasă scad tensiunea arterială şi exercită efect antianginos.

Mecanismele acţiunii moleculare ale blocantelor canalelor de calciu în cadrul patologiei cardiovasculare sunt determinate de capacitatea lor de a interacţiona cu proteinele şi lipidele membranare, de a suprima pătrunderea ionilor de calciu în celule, ceea ce contribuie la diminuarea tonusului vascular, ameliorarea circulaţiei coronariene. Preparatele din grupul menţionat nu deregleză metabolismul lipidic, reduc vâscozitatea sângelui, blochează agregarea plachetară, producţia de tromboxan, sporesc sinteza prostaciclinei.

Unul din reprezentanţii principali ai acestei grupe este *verapamilul (Izoptin)*, care produce dilatarea vaselor coronariene şi măreşte circulaţia coronariană, scade necesitatea cordului în oxigen. Preparatul diminuează contractilitatea miocardului, însă datorită dilatării vaselor periferice şi micşorării rezistenţei vasculare periferice, debitul cardiac practic nu se modifică. Verapamilul este bine absorbit la administrarea perorală, platoul concentraţiei maxime se constată peste 1-3 ore. Se administrează intravenos în tratamentul crizelor hipertensive.

Efecte adverse. Preparatul, de regulă, este bine tolerat, uneori pot surveni: cefalee, tahicardie, vertij, hiperplazie gingivală.

Nifedipina este un blocant de calciu cu structură dihidropiridinică. Similar verapamilului, dilată vasele coronariene şi vasele periferice; exercită acţiune inotropă negativă, micşorează necesitatea miocardului în oxigen. Comparativ verapamilului, nu manifestă influenţă deprimantă asupra sistemului conductibil al cordului, însă reduce marcat rezistenţa vasculară periferică şi diminuează semnificativ tensiunea arterială. Preparatul se absoarbe rapid la utilizarea orală, concentraţia maximă în plasma sanguină se constată peste 30 minute.

Indicaţii. Nifedipina se utilizează pentru scăderea tensiunii arteriale în diverse forme de hipertensiuni şi, de asemenea, în tratamentul complex al insuficienţei cardiace cronice. Tratamentul cu nifedipină necesită prudenţă, individualizare, cu limitarea dozelor până la 0,06 g pe zi, luând în considerare indicaţiile şi contraindicaţiile, reacţiile adverse, caracteristice pentru derivaţii dihidropirinei (posibilitatea creşterii incidenţei infarctelor, ictusurilor).

Diltiazemul, sub aspect farmacodinamic, se situează pe un plan intermediar între verapamil şi derivaţii dihidropiridinici. Utilizat iniţial în tratamentul insuficienţei coronariene, diltiazemul s-a dovedit ulterior util şi în tratamentul hipertensiunii arteriale. Preparatul este preferat în cazurile de hipertensiune arterială asociată cu tahiaritmii supraventriculare.

Reacţii adverse. Bradicardie, bloc atrioventricular, cefalee, bufeuri, disconfort gastrointestinal, ginecomastie.

Amlodipina este dihidropiridina cea mai utilizată în tratamentul HTA, deoarece are un $T^{1/2}$ lungi se administrează în doză unică şi astfel nu produce decât în mică măsură stimulare reflexă simpatică şi tahicardie. Doza este de 5-10 mg pe zi.

Felodipina are o specificitate vasculară mai pronunţată decât nifedipina şi amlodipina. Se administrează în doză unică sub formă de preparat retard câte 2,5-10 mg pe zi.

Alte dihidropiridine: *nitrendipina (Baypress), lercanidipina, isradipina, nicardipina.*

Verapamilul produce o vasodilataţie inferioară celei produse de dihidropiridine, dar în realizarea efectului antihipertensiv este importantă deprimarea cardiacă. Nu produce tahicardie reflexă. Se indică în HTA cu hipertrofie ventriculară stângă sau în cardiomiopatia hipertrofică. Doza este de 120-360 mg pe zi într-o singură priză.

Diuretice

La bolnavii cu hipertensiune arterială efectul diureticelor este determinat de micşorarea volumului hidric din organism şi, de asemenea, de diminuarea reactivităţii vaselor faţă de stimulaţia simpatică. Activitatea antihipertensivă a diureticelor tiazide în monoterapie este puţin eficientă, însă în cazul insuficienţei acţiunii altor preparate hipotensive, utilizarea adjuvantă a diureticelor induce efectul scontat.

Hidroclorotiazida (Diclotiazida®) se foloseşte atât în monoterapia bolii hipertonice, insuficienţei circulatorii, cât şi în tratamentul combinat. Preparatul este absorbit rapid, efectul diuretic se dezvoltă peste 1-2 ore şi durează 10-12 ore.

Efecte adverse. În cazul administrării îndelungate pot surveni: hipokaliemie, hipomagneziemie, hiponatriemie, hiperuricemie, hipercolesterolemie, disfuncții ginecologice, slăbiciune, inducerea acceselor de gută.

La administrarea intravenoasă a *furosemidului (Lazix®)*, efectul diuretic apare peste câteva minute, după administrarea orală – în decursul primei ore și durează timp de 3-4 ore. Preparatul este eficient în diverse forme de hipertensiune, inclusiv în formele grave, în care alte preparate diuretice sunt ineficiente. De regulă, furosemidul este eficient pentru jugularea crizelor hipertensive, în hipertensiunea asociată cu insuficiență renală și în cazurile în care apare tendința la retenție hidrosalină. *Torasemidul* are efecte asemănătoare, având un efect prelungit.

Clortalidona are efect de lungă durată; se administrează în doză de 12,5-50 mg pe zi într-o singură priză.

Indapamida are efect diuretic slab, produce vasodilatație. Se poate folosi și în insuficiența renală.

Diureticele care economisesc potasiul sunt antagoniști competitivi și funcționali ai aldosteronului. Aldosteronul stimulează fibroza la nivelul aortei, cordului și rinichiului. *Spironolactona* este un antagonist competitiv al aldosteronului folosit în HTA cu hiperaldosteronism. Se poate asocia cu tiazide în HTA severă. Se indică și atunci când tiazidele și furosemidul sunt contraindicate: diabet zaharat, gută, precum și în HTA la vârstnici la care nivelul reninei este scăzut. Se mai administrează pentru prevenirea remodelării patologice a postinfarctului miocardic acut și în hipertrofia ventriculară stângă.

Triamterenul și *amiloridul* cresc eliminarea urinară de sodiu și economisesc potasiul. Se pot asocia cu hidroclorotiazida.

În farmacoterapia hipertensiunii arteriale, îndeosebi în formele ei inițiale cauzate de influența factorilor psihogeni, un rol de frunte posedă preparatele sedative, hipnotice în doze mici, tranchilizante, neuroleptice.

În scopul reducerii efectelor adverse ale preparatelor antihipertensive, în practica medicală se utilizează vast asocierile lor. Cele mai reușite și utilizate sunt combinațiile diureticelor cu β-adrenoblocantele, α_1-adrenoblocantele și, de asemenea, utilizarea concomitentă a β-adrenoblocantelor cu blocanții ionilor de calciu din șirul derivaților dihidropiridinici sau inhibitorilor enzimei de conversie cu antagoniștii calciului.

Există preparate antihipertensive cu asocierea fixată a substanțelor medicamentoase cu mecanism de acțiune divers. Astfel de preparate sunt: Capozidul, care combină captoprilul (IEC) și hidroclorotiazida (diuretic); Viscaldixul, care include în compoziția sa pindololul (β-adrenoblocator) și clopamida (diuretic) ş. a.

În cadrul utilizării asociate a preparatelor antihipertensive cu mecanism de acțiune neunivoc se constată intensificarea efectului hipotensiv și, de asemenea, diminuarea riscului evaluării efectelor indezirabile, datorită utilizării dozelor mai mici a unor preparate sau ca rezultat al prevenției efectelor adverse a unui preparat de către altul (inhibitorii enzimei de conversie previn hipokaliemia indusă de diuretice).

Tabelul 54

Preparatele antihipertensive

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Clonidină *Clonidinum*	Comprimate, 0,000075 g și 0,00015 g Fiole, sol. 0,01%-1 ml	Câte 1 comprimat de 2-4 ori pe zi; intramuscular, subcutanat, intravenos
2.	Metildopa *Methyldopha*	Comprimate, 0,25 g	Câte 0,25 g de 2-3 ori pe zi
3.	Hexametoniu *Hexamethonium*	Comprimate, 0,1 și 0,25 g Fiole, sol. 2,5%-1 ml	Câte 0,1 g de 3-6 ori pe zi; intramuscular, subcutanat, intravenos
4.	Rezerpină *Reserpinum*	Comprimate, 0,0001 și 0,00025 g	Câte 0,00005-0,0001 g de 2-3 ori pe zi
5.	Prazosină *Prazosinum*	Comprimate, 0,001 și 0,005 g	Câte 1 comprimat de 3-4 ori pe zi
6.	Doxazosină *Doxazosinum*	Comprimate, 0,001, 0,002, 0,004, 0,008 g.	Câte 1 comprimat 1 dată pe zi
7.	Propranolol *Propranololum*	Comprimate, 0,01 și 0,04 g	Câte 0,02 g de 3-4 ori pe zi
8.	Moxonidină *Moxonidinum*	Comprimate, 0,0002 și 0,0004 g	Câte 0,0002 sau 0,0004 g pe zi
9.	Hidralazină *Hydralazinum*	Comprimate, drajeuri, 0,01 și 0,025 g	Câte 1 comprimat de 2-4 ori pe zi după luarea mesei
10.	Nitroprusiat de sodiu *Natrii nitroprussidum*	Fiole, 0,05 g	În perfuzie intravenoasă (se dizolvă înainte de administrare)
11.	Pentoxifilină *Pentoxifillinum*	Comprimate, 0,4 g Fiole, 5ml	Câte 1 comprimat de 3 ori pe zi după luarea mesei; Intramuscular, intravenos lent sau în perfuzie
12.	Captopril *Captoprilum*	Comprimate, 0,025; 0,05; 0,1 g	Câte 1-2 comprimate de 3 ori pe zi
13.	Enalapril *Enalaprilum*	Comprimate, 0,005; 0,01; 0,02 g	Câte 1-2 comprimate o dată pe zi
14.	Lisinopril *Lisinoprylum*	Comprimate, 0,0025, 0,005, 0,01, 0,02 g.	Câte 1 comprimat o dată pe zi
15.	Losartan *Losartanum*	Comprimate, 0,05 g	Câte 0,1 g în zi sau 0,05 g de 2 ori pe zi
16.	Verapamil *Verapamilum*	Comprimate, 0,04; 0,08 g Fiole, sol. 0,25%-2 ml	Câte 1 comprimat de 3 ori pe zi. Intravenos lent sau în perfuzie intravenoasă
17.	Nifedipină *Nifedipinum*	Comprimate, 0,01 g Capsule, 0,01; 0,02 g	Câte 1 comprimat de 2-3 ori pe zi
18.	Magneziu sulfat *Magnesii sulfas*	Fiole, sol. 20% și 25% - 5, 10 și 20 ml	Intramuscular, intravenos

19.	Bendazol *Bendazolum*	Comprimate, 0,02 g Fiole, sol. 0,5% şi 1% - -1, 2 şi 5 ml	Câte 1-2 comprimate de 2-3 ori pe zi; intramuscular, intravenos
20.	Papaverina clorhidrat *Papaverini hydrochloridum*	Comprimate, 0,04 g Fiole, sol. 2%-2 ml	Câte 1-2 comprimate de 3-4 ori pe zi; intramuscular, subcutanat, intravenos

7.5. Antihipotensivele

Scăderea tensiunii arteriale poate surveni în multiple stări patologice: traume, infarct de miocard, boli infecţioase, intoxicaţii etc. Concomitent cu modificările hemodinamice survenite în organism se produc dereglări metabolice. În tratamentul complex al hipotensiunilor acute se folosesc preparatele, care măresc tensiunea arterială, denumite ***antihipotensive.***

I. CLASIFICAREA PREPARATELOR ANTIHIPOTENSIVE ÎN FUNCŢIE DE MECANISMUL DE ACŢIUNE

1. Vasoconstrictoare (Vasopresoare)

A. *Cu acţiune centrală*:

- Stimulantele bulbare (analeptice): niketamidă, camfor, sulfocamfocaină, pentetrazol (Corazolul).
- Excitantele SNC (metilxantinele): cafeină, cafeină natriobenzoică.
- Stimulantele generale (tonizante generale şi adaptogene): preparatele Ginseng, extractul fluid de *Eleuterococ,* extractul fluid de *Rodiolă,* extractul fluid de *Leuzeae,* pantocrină, rantarină.

B. *Cu acţiune periferică*:

- α, β-adrenomimetice: epinefrină, norepinefrină, dopamină, efedrină;
- α-adrenomimetice: etilefrină, fenilefrină, metoxamină, metoraminol, midodrină;
- Alcoloizi din *Ergot* şi derivaţii lor: ergotal, ergotamină tartrat, dihidroergotamină etc.;
- Polipeptide vašoactive: angiotensinamidă, vasopresină, terlipresină, felipresină;
- Derivaţii izotioureici: izoturon, difetur.

2. Remediile ce intensifică contracţiile cardiace şi cresc debitul cardiac:

- ***Glicozidele cardice***: strofantină, digitoxină, digoxină, corglicon etc.
- ***Cardiostimulantele***:

a) *β_1, β_2-adrenomimetice*: izoprenalină, orciprenalină,
b) *β_1-adrenomimetice:* dobutamină, ibopamină,
c) *dopaminomimetice*: dopamină, dopexamină,
d) *α,β-adrenomimetice*: epinefrină, efedrină.

- ***Stimulatoarele adenilatciclazei***: glucagon.
- ***Inhibitorii fosfodiesterazei*** (bipiridinele): amrinonă, milrinonă.

3. Remediile ce măresc volumul sângelui circulant (substituenții de volum plasmatic):

- ***Coloizi***: dextran 70, dextran 40, poligelină, albumină umană, hidroxietilamidon.
- ***Cristaloizi***: soluția natriu clorură, soluția de glucoză, soluții polielectrolitice (Ringer, ionosteril etc.).

4. Antihipotensivele cu mecanism complex de acțiune: dezoxicorton acetat (Dezoxicorticosteron acetat, DOXA), fludrocortison.

5. Antihipotensive cu acțiune permisivă: glucocorticoizii (hidrocortizon, prednisolon, dexametazonă etc.).

II. CLASIFICAREA ANTIHIPOTENSIVELOR ÎN FUNCȚIE DE PRINCIPIUL PATOGENIC

A. Remediile medicamentoase care măresc debitul cardiac și tonusul vaselor periferice 1) α,β-adrenomimeticele 2) Stimulantele bulbare 3) Excitantele SNC (metilxantinele) 4) Glucocorticoizii
B. Remediile medicamentoase care cresc preponderent tonusul vaselor periferice 1) α-adrenomimeticele 2) Polipeptide vasoactive 3) Derivații izotioureici 4) Alcaloizii din Ergot
C. Remediile medicamentoase care cresc preponderent debutul cardiac: 1) β_1,β_2-adrenomimeticele 2) β_1-adrenomimeticele 3) Dopaminomimeticele 4) Glicozidele cardiace 5) Inhibitorii fosfodiesterazeii (bipiridinele) 6) Stimulatoarele adenilatciclazei
D. Substituente sau care cresc volumul sângelui circulant: 1) Coloizii 2) Cristaloizii 3) Preparatele cu mecanism complex

III. CLASIFICAREA VASOCONSTRICTOARELOR ÎN FUNCȚIE DE CARACTERUL ACȚIUNII

1. Vasoconstrictoare cu acțiune generală sau sistemică:
a) Care exercită acțiune asupra arterelor și venelor: α- și α, β-adrenomimeticele, stimulatoarele bulbare (analeptice), derivații izotioureici, glucocorticoizii, excitantele SNC (metilxantinele)
b) Vasoconstrictoare arteriale: angiotensinamida
c) Vasoconstrictoare venoase: alcaloizii din ergot, analogii vasopresinei

2. **Vasoconstrictoare cu acțiune limitată în anumite teritorii:**
a) La nivelul teritoriului carotidian: alcaloizii din Ergot (doze mici)
b) În teritoriul splanhnic: analogii vasopresinei

3. **Vasoconstrictoarele cu acțiune locală (topică):**
a) Decongestivele mucoasei nazale și conjunctivale: α_2-adrenomimeticele – nafazolină, tetrahidrazolină, oximetazolină, indanazolină, xilometazolină; α,β-adrenomimetice – efedrină, epinefrină; α- adrenomimetice – fenilefrină

IV. CLASIFICAREA REMEDIILOR ANTIHIPOTENSIVE ÎN FUNCȚIE DE DURATA ACȚIUNII

A. **Cu acțiune de scurtă durată (5-15 min)**
Epinefrină Norepinefrină Dopamină Angiotensinamidă Se pot administra în perfuzie i/v în condiții de spital

B. **Cu acțiune de durată medie**
Fenilefrină, izoprenalină, etilefrină, metoxamină, metoraminol, glucagon. Durata acțiunii: i /v - 20-40 min; s /c și i /m - 40-90 min. Pot fi utilizate atât în spital, cât și până la spitalizare
C. **Cu acțiune de lungă durată**
Efedrină, izoturon, difetur, midoprină, dextran 40, 70, fludrocortizon, glucocorticoizii. Durata de acțiune: i /v > 60 min; s /c și i /m - 2-4 ore Se administrează în hipotensiune arterială acută parenteral: i /v, i /m, s /c, atât în spital cât și până la spitalazare, precum și la transportarea pacienților

În tratamentul hipotensiunii arteriale pot fi utilizate diverse substanțe medicamentoase, inclusiv cardiotonicele (vezi: *Glicozidele cardiace*), simpato-mimeticele (vezi: *norepinefrina, fenilefrina, dobutamina*), dopaminergicele (vezi: *dopamina*) și, de asemenea, analepticele.

Stimulantele bulbare (analepticele) ca antihipotensive

Niketamida excită centrul vasomotor mai puternic decât cafeina. Nu exercită acțiune cardiostimulatoare. Se utilizează în colapsul vascular de origine centrală și în caz de hipotensiune arterială la vârstnici, la pacienți cu infecții (intramuscular sau intern în picături).

Camforul stimulează reflector centrul vasomotor. Exercită o influență instabilă asupra presiunii arteriale și tonusului vascular.

Sulfocamfocaina reprezintă o asociere dintre acidul sulfocamforic și procaină

care în organism eliberează camforul. Camforul şi sulfacamfocaina pot fi utilizate în hipotensiune arterială şi insuficienţa cardiacă subcompensată la vârstnici în infecţii, perioada postoperatorie etc.

Excitantele SNC ca antihipotensive (metilxantinele)

Cafeina, ca reprezentant al metilxantinelor, manifestă antagonism cu adenozina sau inhibă fosfodiesteraza prin acumularea de AMPc cu prelungirea duratei lui de acţiune. Asupra sistemului cardiovascular exercită o acţiune variată, complexă, efectul final fiind dependent de suma sau predominarea influenţei centrale sau periferice. Exercită acţiune stimulatoare directă şi potenţează catecolaminele, care se manifestă în doze terapeutice prin efecte ino-, crono-, dromo- şi batmotrop pozitive cu creşterea debitului cardiac. Poate avea tendinţă spre majorarea tensiunii arteriale datorită stimulării centrului vasomotor şi miocardului. În doze terapeutice tensiunea arterială se poate majora la persoane cu hipotensiune arterială prin efectul central.

Indicaţii. Lipotimie şi stări hipotensive de origine centrală (intoxicaţii cu toxice neconvulsive, infecţii etc.) cu condiţia păstrării propagării impulsului prin fibrele simpatice; stări de stupor în dereglările tranzitorii ale circulaţiei cerebrale; în migrenă (în asociere cu ergotamina); hipotensiune arterială cronică (băuturile ce conţin cafeină).

Adrenomimeticele ca vasoconstrictoare

Epinefrina creşte TA datorită acţiunii inotrope şi cronotrope pozitive asupra cordului (predomină acţiunea asupra receptorilor β_1 ai cordului) şi iniţierea vasoconstricţiei multor zone vasculare (α_1 receptorii). Provoacă vasoconstricţia vaselor organelor cavităţii abdominale, pielii şi mucoaselor şi într-o măsură mai mică a vaselor muşchilor scheletali. TA creşte, dar acţiunea presoare a epinefrinei nu-i constantă în legătură cu stimularea β_2-receptorilor vaselor musculaturii striate fapt ce duce la dilatarea lor. Modificările activităţii cardiace au un caracter complex: stimulând β_1-receptorii cordului, epinefrina duce la creşterea frecvenţei şi intensităţii contracţiilor cardiace, dar în acelaş timp, în legătură cu modificarile reflectorii din cauza măririi TA, are loc stimularea centrului nervului vag cu acţiune inhibitorie asupra cordului – pot apărea aritmii mai ales în condiţii de hipoxie şi hipertensiune în circuitul mic.

Norepinefrina. Acţiunea asupra sistemului cardiovascular se datorează stimulării β-adrenoreceptorilor cordului şi α-adrenoreceptorilor vaselor periferice. Este un preparat vasopresor de bază în scăderi critice ale TA de diversă geneză. În comparaţie cu epinefrina mai puternic stimulează α-adrenoreceptorii cu efect de vasoconstricţie şi majorarea TA. Acţiunea asupra β-adrenoreceptorilor cordului e mascată de bradicardia reflectorie şi creşterea tonusului nervului vag, provocat de creşterea TA. Măreşte ejecţia cardiacă şi TA însoţită de creşterea rezistenţei vasculare periferice şi tensiunii venoase centrale. În urma majorării TA creşte presiunea de perfuzie în arterele coronariene, se intensifică circulaţia sanguină cerebrală.

Indicaţii:

1. Diverse situaţii cu TA sub 40-50 mm Hg: hemoragii, traume, infarct miocardic, supradozarea deprimantelor SNC, ganglioplegicelor; infecţii grave, combustii severe, embolii pulmonare, diaree masivă, după sau pe parcursul rahianesteziei.

2. În unele situații (hemoragie, plasmexodie) este obligatorie asocierea norepinefrinei cu restabilirea volumului sângelui circulant.

Efedrina clorhidrat contribuie la eliberarea noradrenalinei din membrana presinaptică și inhibă recaptarea neuronală. Crește sensibilitatea adrenoreceptorilor la catecolamine. După activitate cedează epinefrinei, dar are o acțiune mai prelungită. Este efectivă la administrarea perorală și parenterală.

Indicații. Colaps, șoc, hipotensiunea arterială cronică și hipotensiuni simptomatice.

Fenilefrina este un preparat sintetic similar norepinefrinei, dar mai puțin activ, acțiunea fiind mai constantă. Este eficientă la administrarea internă. În doze terapeutice are o acțiune intensă și prelungită. Este efectivă în șoc cardiogen (constrictă arteriolele în toate zonele vasculare, ejecția cardiacă nu se mărește, ba chiar se poate micșora).

Indicații. Colaps, șoc, infarct miocardic, intoxicații acute.

Reacții adverse. Înrăutățirea microcirculației în organele interne.

Acțiune hipertensivă marcată și rapidă exercită *angiotensinamida*, care este similară după structura chimică și acțiune cu angiotensina 2 (vezi: *Inhibitoarele enzimei de conversie*) și prezintă un ligand exogen (sintetic) al receptorilor angiotensinici. Efectul presor al preparatului este datorat creșterii rezistenței vasculare periferice, în special a arteriolelor de calibru mic. Asupra tonusului venelor practic nu influențează. Angiotensinamida constrictă, de asemenea, vasele organelor interne, tegumentelor și rinichilor. Nu exercită acțiune directă asupra cordului și în doze terapeutice nu provoacă aritmii. Preparatul este, de asemenea, capabil să contracte musculatura netedă a uterului, intestinului, vezicii biliare și urinare. Stimulează eliminarea de adrenalină din suprarenale și producția de aldosteron.

Angiotensinamida se inactivează rapid de enzimele plasmatice. Din aceste considerente, în cazul administrării ei unice exercită efect presor de durată scurtă (2-3 minute).

Indicații. Stări de șoc (postraumatic, postoperator, în cadrul intoxicațiilor, comelor și bolilor infecțioase, în infarct de miocard ș. a.).

Angiotensinamida se administrează intravenos, în perfuzie lentă cu soluție izotonică de clorură de sodiu sau soluție de 5% de glucoză.

Reacții adverse. În cursul tratamentului cu angiotensinamidă poate surveni bradicardie, care se tratează cu atropină.

Preparatele vasopresinei ca antihipotensive

Vasopresina. Acțiunea vasoconstrictoare este cauzată de excitarea V_1-receptorilor din musculatura vasculară netedă. Acțiunea antidiuretică se datorează preponderent stimulării V_2-receptorilor. Provoacă vasoconstricția și majorarea TA de scurtă durată. În calitate de preparat hipertensiv, vasopresina și preparatele ei se folosesc rar. Acțiunea ei presoră cedează altor preparate hipertensive. Provoacă vasoconstricție coronariană cu risc de ischemie, accese de angină pectorală și aritmii.

Felipresina, octapresina și terlipresina. Ca vasoconstrictor, octapresina este de 5 ori mai puternică ca vasopresina, iar efectul antidiuretic este de 10-14 ori mai slab. Terlipresina provoacă efect antidiuretic și mai slab, iar acțiunea ei vasopresoară este

de 6 ori mai mare decât a octapresinei. Poate mobiliza o cantitate impunătoare de sânge, depozitată în vasele de capacitanță, implicând-o în circuitul activ fără creșterea esențială a rezistenței vasculare periferice. În urma creșterii refluxului venos și a fluxului sângelui spre cord crește puțin presiunea în compartimentul drept al cordului și circuitul mic, crește volumul sângelui circulant și debitul cardiac. În patologia ventriculului stâng această acțiune e nedorită și poate favoriza dezvoltarea edemului pulmonar, fiind necesară asocierea cu substanțe cardiostimulante.

Indicații. Preîntâmpinarea stărilor de șoc, reducerea circuitului portal, lichidarea atoniilor postoperatorii, hemoragii gastrointestinale.

Alcaloizii de ergot

Ergotamina în doze terapeutice provoacă vasoconstricție în urma acțiunii directe asupra musculaturii netede a arteriolelor. Mărește TA cu 10-30 mm Hg. Influențează predominant asupra vaselor cerebrale, coronariene, mezenteriale și periferice. În doze mari manifestă acțiune α-adrenolitică. Poate provoca bradicardie prin stimularea centrului vagal și acțiunii deprimante directe asupra miocardului. Intensifică peristaltismul intestinal prin acțiune miotropă. Manifestă acțiune ocitocică puternică și durabilă, ce se manifestă prin creșterea tonusului și contracției uterului (mai intensiv asupra uterului gravid).

Indicații. Crize de migrenă (în asociere cu cafeina); distonii neurovegetative (în asociere cu atropina și propranolol); metroragii.

Reacții adverse. Hipertensiune; cefalee, vertije; dureri precordiale; dureri abdominale; grețuri, vomă, diaree; intoxicație acută și cronică.

Dihidroergotamina – un derivat semisintetic al ergotaminei. Are acțiune vasoconstrictoare α-adrenergică. Interesând mai ales sistemul venos, provoacă constricția marcată a vaselor de capacitanță din mușchi și piele. Sângele mobilizat din vene determină o creștere a debitului cardiac. Este indicat în tratamentul hipotensiunii ortostatice și alte stări hipotensive cronice.

Derivații izotioureici ca antihipotensive

Izoturonul – compus izotiouronic ce conține o grupare amidinică, ca și aminoacidul arginina, care intră în componența vasopresinei și bradichininei.

Izoturonul a fost obținut de către profesorii universitari E. Muhin și V. Ghicavîi, și cercetat la catedra de farmacologie a USMF „Nicolae Testemițanu". Fiind înregistrat în Rusia și Moldova, se întrebuințează în clinică. Se consideră ca preparatele din această grupă inhibă nitroxidsintetaza, enzimă responsabilă de sinteza NO^- (factorul endotelial relaxant).

Posedă efect hipertensiv marcat și durabil (> 60 min. i /v) la administrarea unică pe diverse căi (i /v, i /m, s /c). Efectul antihipotensiv este cauzat de arterio- și venoconstricție. Spre deosebire de adrenomimetice, manifestă acțiune hipertensivă pe fundal de blocare a α-adrenoreceptorilor. Potențează acțiunea hipertensivă a adrenomimeticelor (epinefrinei, norepinefrinei, fenilefrinei). Nu provoacă tahifilaxie. Crește volumul sângelui circulant, rezistența periferică vasculară, debitul cardiac. Intensifică peristaltismul și tonusul intestinal, la fel și capacitatea contractilă a uterului.

Indicații. Hipotensiune acută de diferită geneză: postraumatică, postoperato-

rie, posthemoragică, din intoxicații acute. Hipotensiunea ortostatică provocată de ganglioblocante, neuroplegice, anestezice generale, adreno- și simpatolitice. Pentru stabilizarea TA la anestezia peridurală și rahianestezie în condiții de circulație extracorporală; stări hipotensive, când adrenomimeticele sunt contraindicate sau neeficace.

Reacții adverse. Bradicardie, dureri în locul administrării.

Glucagon ca remediu antihipotensiv. Este un hormon polipeptidic al pancreasului ce interacționează cu receptorii săi specifici din cord, produce efect inotrop pozitiv prin stimularea adenilatciclazei cu creșterea concentrației intracelulare a AMP_c. Crește debitul cardiac și coronarian, provoacă tahicardie ușoară. Mărește glicemia, inhibă secreția acizilor grași, scade colesterolemia, posedă proprietăți anticetonogene.

Indicații. Insuficiență cardiacă acută, subacută și cronică; șoc cardiogen și septic (de rezervă); intoxicații cu β-adrenoblocante; coma hipoglicemică.

Reacții adverse. Hipoglicemie, hipocalciemie, hipokaliemie, atonia intestinală, grețuri, vomă.

Substituenții de volum plasmatic. Sunt administrate pentru înlocuirea plasmei în hemoragii acute, deshidratări, șoc de diversă etiologie, dereglări ale microcirculației, intoxicații și alte procese legate de modificările hemodinamice.

Soluțiile de dextrani, administrate în colapsul hipovolemic, manifestă un efect de substituție, care determină creșterea volumului circulant și consecutiv mărirea TA către normal, măresc debitul cardiac și întoarcerea venoasă, reduc rezistența periferică.

Indicații. Șoc hipovolemic, posttraumatic, postoperator, postcombustional; hipotensiunea de tip hiperton, cauzată de șoc, intoxicație acută, pancreatită acută.

Fludrocortizonul manifestă activitate glucocorticoidă de 8 ori și mineralocorticoidă de 4 ori mai intensă decât hidrocortizonul. Crește nivelul Na^+ în limite normale cu expansiunea lichidului extracelular. Ameliorează răspunsul aparatului circulator la substanțe presoare endogene (catecolamine și angiotensină).

Indicații. Insuficiența suprarenală cronică (asociația cortizonului sau hidrocortizonului); hipotensiune arterială esențială sau sindrom ortostatic. La supradozare produce edeme și hipertensiune arterială.

$β_1$-adrenomimeticele ca antihipotensive

Dobutamina reprezintă un $β_1$-adrenomimetic selectiv. Poate provoca un efect $α_1$-adrenomimetic suplimentar asupra receptorilor miocardului responsabili de efectul inotrop pozitiv. În concentrații de 2,5-10 mg/kg/min în condițiile hemodinamicii normale crește contractilitatea, conductibilitatea atrioventriculară, survine o tahicardie neînsemnată și o majorare ușoară a tensiunii arteriale. În insuficiența cardiacă crește esențial debitul cardiac, se poate declanșa tahicardie neînsemnată (chiar în doze mari), scade presiunea de umplere a ventriculului stâng și rezistența periferică, precum și cea pulmonară cu micșorarea presiunii în capilarele pulmonare.

Indicații. Insuficiența cardiacă acută în infarctul miocardic acut, șocul cardiogen, intervenții chirurgicale pe cord; insuficiența cardiacă congestivă cronică; insuficiența cardiacă acută de geneză diversă (sepsis, hipovolemie, traume, intervenții chirurgicale etc.).

Dopaminomimeticele ca antihipotensive se utilizează în hipotensiune arterială acută (inclusiv cu pericol de insuficiență renală); șocuri de diferită geneză: cardiogen, traumatic, hipovolemic, postoperator, anafilactic, toxico-infecțios etc.; forme separate de insuficiență cardiacă congestivă (în asociere cu glicozide cardiace, diuretice, vasodilatatoare etc.).

Dopexamina reprezintă o catecolamină sintetică după structură asemănătoare dopaminei. Acționează asupra $D_1=D_2>\beta_2>>\beta_1$-receptorilor. La pacienți cu insuficiență cardiacă provoacă: vasodilatație periferică, efect inotrop pozitiv moderat, efect cronotrop pozitiv, crește fluxul renal și splanhnic cu majorarea diurezei și natriurezei.

Indicații. Insuficiența cardiacă congestivă cronică gravă, inclusiv cu progresare rapidă la pacienți în timpul și după intervenții chirurgicale pe cord; insuficiența cardiacă acută (posibil).

Glucocorticoizii ca antihipotensive

1. Efectul mineralocorticoid în doze mari poate fi suficient de a crește reabsorbția Na^+ și H_2O cu majorarea volumului sângelui circulant și a TA.

2. Influențează direct sau indirect SCV. În insuficiența corticosteroizilor, arteriolele și capilarele pierd reactivitatea la catecolamine, se micșorează volumul sistolic; în stările de șoc efectele glucocorticoizilor sunt dependente de doze:

a) în doze fiziologice (mici) – potențează acțiunea aminelor biologice, inclusiv catecolaminelor, prin restabilirea sensibilității la ele a α-receptorilor (endogene și exogene). Posibil, are loc și micșorarea inactivării lor cu stimularea interacțiunii catecolaminelor printr-un mecanism alosteric cu α-receptori, precum și reducerea captării extraneuronale;

b) în doze mari (1500-2000 mg hidrocortizon sau 500-1000 mg prednisolon) – înlătură spasmul vascular, reduce rezistența periferică și depozitarea patologică a sângelui. Un aport suficient poate fi și efectul de stabilizare a membranelor celulare (micșorarea permeabilității, activării enzimelor lizozomale și destrucției tisulare);

c) efectul cardiostimulator – crește volumul sistolic și minut-volumul fără tahicardie, posibil, se manifestă la doze mari, destul de important în șocul cardiogen.

Indicații. În stările grave precum: șoc, colaps, edem pulmonar, toxicoinfecții, dozele de glucocorticoizi constituie- 3-10 mg/kg.

Un alt preparat cu efect antihipotensiv este *midodrina (Gutron®)*. După structura chimică și proprietățile farmacologice este analogă preparatelor simpatomimetice. Exercită acțiune vasoconstrictoare. Similar norepinefrinei și fenilefrinei, stimulează preponderent α-adrenoreceptorii și puțin influențează β-adenoreceptorii. Manifestă efect moderat asupra frecvenței contracțiilor cardiace, contractilității miocardului și musculaturii bronhiilor.

În cazul administrării orale, midodrina se absoarbe rapid și se determină în plasma sanguină peste 10 minute, concentrația maximă se stabilește peste 2 ore; perioada de înjumătățire constituie 3-4 ore. Preparatul se elimină pe cale renală.

În organism midodrina se hidrolizează cu formarea metabolitului activ - glimidodrina. Ultima exercită acțiune vasoconstrictoare (simpatomimetică) mai potențată, decât midodrina. Hidroliza midodrinei se realizează treptat și efectul hipertensiv

evoluează mai lent şi mai uniform, comparativ cu utilizarea norepinefrinei şi fenilefrinei.

Indicații. Diverse forme de hipotensiuni arteriale: hipotensiune ortostatică şi hipotensiune secundară, cauzată de boli infecţioase, traume, utilizarea preparatelor medicamentoase.

Efecte adverse. Reacţii hipertensive, bradicardie, transpiraţie abundentă, dereglări ale micţiunii.

Contraindicații. Hipertensiune arterială, feocromocitom, boli spastice şi obliterante ale vaselor sanguine, tireotoxicoză, adenomul prostatei, glaucom, sarcină.

Din preparatele antihipotensive cu acţiune îndelungată pentru medicina practică prezintă interes *Amezina metilsulfat*, care măreşte tensiunea arterială patologic micşorată. Efectul hipertensiv se manifestă şi în poziţia verticală a corpului. Se întrebuinţează în caz de hipotonie esenţială şi simptomatică.

7.6. Preparatele medicamentoase cu acţiune asupra circulației sanguine cerebrale

Actualmente arsenalul preparatelor cu acţiune selectivă asupra circulaţiei sanguine cerebrale este limitat. Totodată, un şir de substanţe medicamentoase, cu activitate spasmolitică miotropă, care dilată vasele sanguine şi ameliorează circulaţia în diverse organe şi ţesuturi, pot să influenţeze pozitiv asupra circulaţiei sanguine şi metabolismului cerebral, astfel fiind utilizate vast în practica neurologică.

Clasificarea preparatelor cu acţiune asupra circulaţiei sanguine cerebrale:

A. **Beta–2 adrenomimetice:** isosuprină, bufenină, bametan;

B. **Alfa-adrenolitice:**

- Alcaloizi din cornul-secării şi analogi: dihidroergotamină, dihidroergotoxină, nicergolină;
- Imidazoli: talazolină, fentolamină;
- Beta-haloalchilamine: fenoxibenzamină;
- Alte structuri: buflomedil (α-adrenolitic şi musculotrop).

C. **Musculotrope:**

- Derivaţi de acid nicotinic: acid nicotinic, inozitol nicotinat, benzil nicotinat, metil nicotinat, xantinol nicotinat;
- Derivaţi purinici: pentoxifilină, pentifilină;
- Derivaţi indolici: vincamină, vinpocetină;
- Blocante ale canalelor de calciu: nimodipină, cinarizină, flunarizină;
- Alte structuri: papaverină, drotaverină, benciclan, buflomedil, cetiedil, fenoxidil, ciclandelat, ripronat, extract de Ginkgo biloba etc.

D. **Prostaglandine vasodilatatoare (PGI_2, PGE_2) şi analogi:** alprostadil, iloprost, epoprostenol.

E. **Antagonişti 5–HT_{2b}:** naftidrofuril (antagonist 5–HT_{2b} şi musculotrop) etc.

F. **Preparate combinate**: instenon[R], vasobral[R].

Faţă de preparatele spasmolitice utilizate în tratamentul tulburărilor microcirculatorii cerebrale se înaintează următoarele **cerinţe**:

a) selectivitatea acţiunii asupra vaselor cerebrale;

b) capacitatea ameliorării metabolismului cerebral;
c) capacitatea îmbunătățirii proprietăților reologice ale sângelui și inhibiției agregării plachetare.

A. Beta-2-adrenomimeticele produc vasodilatație la nivelul extremităților datorită relaxării directe a musculaturii vasculare netede și stimulării receptorilor beta-2.

Indicații. Aterite obliterante ale membrelor, sindrom Raynaud, evitarea nașterii premature, ca urmare a relaxării musculaturii uterine (isoxuprina, bufenina).

B. Alfa-adrenomimeticele

Tolazolina este utilizată în sindromul Raynaud și alte afecțiuni vasculospastice. Se administrează oral sau parenteral (chiar intraarticular).

Contraindicații. Cardiopatie ischemică, boală ulceroasă.

Fentolamina are efect mai puternic. Este utilizată în tulburări circulatorii periferice și feocromocitom.

Fenoxibenzamina se administrează i.v. în perfuzie sau p.o. Scade rezistența periferică, crește debitul cardiac și produce tahicardie reflexă.

Dihidroergotoxina și *dihidroergotamina* blochează alfa-adrenoreceptorii vasculari și dilată vasele sanguine, scad tensiunea arterială. Din cauza efectelor adverse (grețuri, vomă, diaree, congestie nazală, colaps ortostatic, erupții cutanate, tulburări vizuale), preparatele nominalizate se utilizează rar.

Nicergolina (Sermion[8]) exercită efect vasodilatator predominant cerebral. Crește irigația sanguină encefalică și utilizarea oxigenului de către țesutul nervos. În doze terapeutice influențează puțin tensiunea arterială.

C. Musculotrope

- **Derivați de acid nicotinic**

Acidul nicotinic este un vasodilatator direct al musculaturii netede. Dilată și vasele mezenteriale și retiniene. Determină scăderea TA cu tahicardie reflexă, ameliorează fluiditatea sângelui. În doze mari scade lipoliza la nivelul țesutului adipos, reduce nivelul acizilor grași liberi din plasma sanguină, diminuează sinteza de colesterol, având efect benefic în dislipidemii.

Efecte adverse. Bufeuri de căldură (ca urmare a vasodilatației cerebrale); amețeli, tahicardie reflexă.

Xantinolul nicotinat este derivat de acid nicotinic și teofilină. Provoacă arteriolodilatație, mai intensă la periferie și mai slabă la nivel cerebral. Îmbunătățește proprietățile reologice ale sângelui (crește elasticitatea hematiilor); previne agregarea plachetară, scade fibrinogenul. Reduce hiperlipidemia și stimulează metabolismul neuronal (tab. 55). *În perfuzie produce vasodilatație intensă (cefalee, senzația de căldură, congestia tegumentelor, hipotensiune).*

Indicații.

- Insuficiență circulatorie cerebrală;
- Tulburări ischemice vestibulare, labirintice, retiniene;
- Tulburări ischemice periferice.

Contraindicații:

- Insuficiența cardiacă decompensată;
- Infarct miocardic acut;

- Hemoragie cerebrală acută;
- Ulcer gastroduodenal evolutiv;
- Hipotensiune arterială.

• Blocante ale canalelor de calciu

În tulburările circulației cerebrale se utilizează relativ vast **antagoniștii ionilor de calciu.** Un reprezentant al acestui grup este *cinarizina (Stugheron[R])*, care dilată nu numai vasele coronariene și periferice, dar și cele cerebrale. Preparatul reduce vâscozitatea sporită a sângelui și mărește rezistența țesuturilor față de hipoxie. Exercită, de asemenea, acțiune antihistaminică și antiserotonică. Cinarizina este eficientă în dereglările cronice ale microcirculației cerebrale însoțite de vertij, tulburări vestibulare, sindromul Meniere, parkinsonism și în tratamentul migrenei (tab. 55).

Nimodipina manifestă acțiune mai selectivă asupra vaselor cerebrale, comparativ cu cinarizina. Ameliorează circulația cerebrală și diminuează fenomenele hipoxice. Se utilizează în profilaxia și tratamentul tulburărilor ischemice ale circulației cerebrale (tab. 55).

Un loc de frunte li se atribuie preparatelor folosite în tratamentul migrenei. Pentru jugularea și prevenirea cefaleei și altor manifestări ale migrenei se utilizează alcaloizii din Ergot care influențează tonusul vaselor cerebrale (tab. 55).

Flunarizina, derivatul fluorulat, este vasodilatator cerebral și periferic mai accentuat (tab. 55).

• Derivații indolici

Acțiunea spasmolitică a derivaților de indol (*vinpocetina, vincamina*) și celor purinici *(pentoxifilină, xantinol nicotinat)* poartă un caracter miotrop. Aceste preparate dilată vasele sanguine prin inhibiția fosfodiesterazei și acumularea de AMPc în celulele musculaturii netede a vaselor. *Vinpocetina (Cavinton[R])* și *vincamina* (Oxibral[R]) exercită acțiune selectivă asupra vaselor cerebrale. O particularitate caracteristică a acestor preparate este dilatarea preponderentă a arteriilor regiunii ischemice a creierului.

• Derivații purinici

Derivații purinici și de indol nu exercită influență exprimată asupra tensiunii arteriale, iar xantinolul nicotinat amplifică activitatea contractilă a cordului, fapt ce contribuie la menținerea tensiunii perfuzabile.

O importanță majoră prezintă influența benefică a preparatelor din grupele menționate asupra metabolismului energetic al creierului. Se activează metabolismul aerob și anaerob, crește conținutul de ATP și rezistența țesutului cerebral față de hipoxie. Efectul metabolic al spasmoliticelor prezintă interes în tratamentul dereglărilor acute și cronice ale circulației cerebrale.

Un alt avantaj al derivaților purinici și de indol prezintă inhibiția agregării plachetare, care contribuie la micșorarea riscului trombogenezei în porțiunea circulației cerebrale tulburate. Efectul cel mai potențat, în acest context, îl exercită *pentoxifilina (Trental[R])* care mărește flexibilitatea hematiilor, le reduce adezivitatea, scade agregarea plachetară și vâscozitatea sângelui. Astfel, pentoxifilina ameliorează microcirculația și mărește aportul oxigenului cu sângele în zona ischemică.

Reieșind din proprietățile farmacodinamice descrise, preparatele din grupul derivaților purinici și de indol pot fi întrebuințate nu numai în dereglările circulației

cerebrale acute şi cronice, dar şi în tratamentul infarctului de miocard, tulburărilor circulatorii la nivelul extremităţilor şi în cadrul şocului traumatic şi combustional.

• Alte structuri

În tratamentul encefalopatiilor discirculatorii de diversă etiologie se utilizează vast extractul din *Gingo biloba (Tanacan®)*. Tanacanul este un vasodilatator cerebral şi sistemic cu acţiune asupra arterelor, capilarelor şi venelor. Efectul său se datorează flavonoidelor pe care le conţine. Ameliorează circulaţia cerebrală şi utilizarea oxigenului şi glucozei de către neuroni. Captează şi inactivează radicalii liberi, protejând lipidele, fosfolipidele membranelor celulare şi fibrele de colagen de peroxidare. Preparatul este tolerat bine. Uneori poate genera tulburări dispeptice, cefalee, reacţii alergice (tab. 55).

D. Prostaglandine vasodilatatoare. Preparatele din acest grup (alprostadil, iloprost, epoprostenol) exercită următoarele efecte:

- arteriolodilataţie şi vasodilataţie;
- creşterea perfuziei în reţeaua capilară;
- scăderea hiperpermeabilităţii capilare;
- antiagregant plachetar; fibrinolitic.

Indicaţii:

- ischemie cronică severă a membrelor inferioare la pacienţii cu risc de amputaţie;
- ulceraţii trofice;
- boala Raynaud, forma severă cu tulburări trofice.

Reacţii adverse. Congestia pielii feţei, erupţii; cefalee, frisoane, transpiraţii, greaţă, vomă, crampe abdominale, diaree; HTA la doze mari. *Administrarea se face în spital cu perfuzor automat.*

E - F. Alte vasodilatatoare

Naftidrofurilul este antagonist al receptorilor 5-HT_2B (tab. 55).

Efecte:

- vasodilatator cerebral şi periferic;
- în muşchii striaţi stimulează metabolismul aerob în efort;
- efect antibradickininic.

Indicaţii:

- tulburări vasculare periferice (arterite, claudicaţie intermitentă, sindrom Raynaud, ulcer varicos);
- tulburări vasculare cerebrale, cohleo-vestibulare şi retiniene.

Tratamentul se face în cure de 20 de zile pe lună cu pauză de 10 zile.

Contraindicaţii. Insuficienţă cardiacă, infarct miocardic, hemoragii, hipotensiune arterială.

Instenonul® este un preparat combinat care conţine trei substanţe medicamentoase: hexobendină, etamivan şi etofilină. Hexobendina manifestă efect spasmolitic şi vasodilatator. Dilată moderat vasele coronariene. Ameliorează circulaţia cerebrală şi procesele metabolice din creier. Etamivanul, după acţiunea farmacologică, este similar cordiaminei. Este un preparat analeptic: stimulează SNC, excită centrele respirator şi vasomotor. Etofilina, după proprietăţile farmacologice, este asemenea teofilinei. Ameliorează circulaţia cerebrală, stimulează centrul vasomotor, exercită acţiune inotrop pozitivă asupra cordului, manifestă, de asemenea, efect bronhodilatator şi diuretic moderat.

Asocierea substanţelor medicamentoase enumerate determină utilizarea instenonului pentru ameliorarea funcţiei cerebrale în cadrul circulaţiei dereglate, ischemiei şi hipoxiei.

O importanţă mare în tulburările circulaţiei cerebrale au preparatele nootrope, care normalizează procesele metabolice în creier (vezi *piracetamul*).

În practica ambulatorie, dereglările circulaţiei cerebrale de gravitate uşoară pot fi tratate cu preparate combinate, care conţin papaverină, drotaverină, cafeină, bendazol, acid nicotinic ş. a. (*Nicoverină*[R], *Nicoşpan*[R], *Papazol*[R], *Picamilon* etc.).

Tabelul 55

Preparatele care influenţează circulaţia cerebrală

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Cinarizină *Cinnarizinum*	Comprimate, 0,025 g; Capsule, 0,075 g; fiole, sol. 7,5%-20 ml	*Peroral,* câte 0,025 g (1 comprimat) de 3 ori pe zi sau câte 0,075 g (1 capsulă) o dată pe zi
2.	Flunarizină *Flunarizinum*	Comprimate, 0,005 g şi 0,01 g; capsule, 0,005 g	*Peroral*, câte 0,01 g
3.	Nimodipină *Nimodipinum*	Comprimate, 0,03 g; Flacoane, sol. 0,5%-2 ml	*Peroral,* câte 0,06 g (2 comprimate) fiecare 4 ore; intravenos (infuzie lentă) câte 0,001 g (0,02%-5 ml), apoi câte 0,002 g (10 ml)
4.	Vinpocetină *Vinpocetinum*	Comprimate, 0,005 g; fiole, sol. 0,5%-2 ml	*Peroral,* câte 0,005-0,01 g; intravenos (infuzie)
5.	Xantinol nicotinat *Xantinoli nicotinas*	Comprimate, 0,15 g, Fiole, sol.15%-2 ml	Câte 1-2 comprimate de 3 ori pe zi Intravenos, sol. 15% – 10 ml sau 15% – 10 ml diluate în 200-500 ml sol. NaCl, în perfuzie i.v
6.	Pentoxifilină *Pentoxyphyllinum*	Drajeuri, 0,1g; Fiole, sol. 2%-5 ml	Câte 0,1 g de 3 ori pe zi; în perfuzie i.v. câte 250-500 ml dizolvate în sol. NaCl
7.	Nicergolină *Nicergolinum*	Comprimate, 0,005; 0,01 g	Câte 5-10 mg de 3 ori pe zi
8.	Vincanor *Vincanorum*	Comprimate filmate, 0,02 g	*Peroral,* câte 1-2 comprimate de 3-4 ori pe zi
9.	Naftidrofuril *Naftidrofurylum*	Comprimate, 0,1 g	Câte 100-300 mg de 3 ori pe zi
10.	Tanakan *Tanakanum*	Comprimate filmate, 40 mg; sol. buvabilă, 30 ml	*Peroral,* câte 1 comprimat sau 1ml sol. buvabilă de 3 ori pe zi
11.	Instenon *Instenonum*	Comprimate filmate, drajeuri, fiole 2 ml	*Peroral,* câte 1 comprimat sau 2 drajeuri de 2-3 ori pe zi; intramuscular, intravenos, câte 1 ml

7.7. Hipolipemiantele

Hipolipemiantele sunt preparatele capabile să micşoreze conţinutul lipidelor totale din ser şi diferite fracţiuni lipoproteice şi lipidice, mai ales al colesterolului. Medicaţia hipolipemiantă cuprinde medicamentele care influenţează metabolismul lipidic, peroxidarea oxidativă a lipidelor şi proteinelor şi procesele microcirculatorii.

Principalele tipuri de lipide din organism:

- trigliceridele;
- fosfolipidele;
- colesterolul.

În funcţie de densitate, mărime şi compoziţia lor în lipide se disting 5 clase de lipoproteine:

- chilomicronii;
- VLDL (lipoproteine cu densitate foarte joasă);
- LDL (lipoproteine cu densitate joasă);
- IDL (lipoproteine cu densitate intermediară);
- HDL (lipoproteine cu densitate înaltă).

VLDL şi chilomicronii transportă trigliceride.

IDL şi LDL transportă colesterolul neesterificat.

HDL transportă colesterolul esterificat.

Dislipidemiile sunt tulburări de transport a lipidelor, caracterizate prin creşterea concentraţiilor plasmatice a uneia sau mai multor fracţiuni lipoproteice. Creşterea lor se datorează sintezei şi/sau degradării lor. Hiperlipidemiile generează unul din procesele patologice primare în peretele vascular – infiltraţia lipidică a intimei.

Clasificarea preparatelor hipolipemiante (tab. 56):

1. Răşini fixatoare de acizi biliari: polisponină, colestiramină (Colestir[R]), colestipol (Colestid[R]), dextrotiroxină.

2. Substanţe care diminuează sinteza lipoproteinelor în ficat: FIBRAŢII: clofibrat, fenofibrat, ciprofibrat, bezafibrat, gemfibrozil.

3. Preparatele care influenţează metabolismul lipidic: STATINE: lovastatină (Mevacor[R]), simvastatină (Zocor[R]), fluvastatină (Lescol[R]), pravastatină (Lipostat[R]), probucol (Fenbutol[R]).

4. Antioxidanţi:

- *cu acţiune directă:* tocoferol (vitamina E), rutină (vitamina P), acid ascorbic (vitamina C).
- *cu acţiune indirectă:* metionină, acid lipoic, acid glutamic.

5. Substanţe ce influenţează transportul lipidelor în sânge: heparină.

6. Angioprotectoare: piridinol carbamat (Parmidină[R], Anginină[R]), ticlopidină (Ticlid[R]).

7. Preparatele acizilor graşi seminesaturaţi: omacor.

8. Alte hipolipidemiante: ezetimib.

Rășini fixatoare de acizi biliari

Colestiramina este o rășină schimbătoare de ioni cu greutate moleculară mare, neresorbabilă la nivelul mucoasei digestive. Ea fixează acizii biliari din intestin sub forma unui complex insolubil. După 3-4 săptămâni de tratament, colestiramina reduce colesterolul total și LDL-colesterolul cu aproximativ 15-20%.

Indicații. Hipercolesterolemie familială și poligenică pentru ameliorarea pruritului la bolnavii cu icter mecanic, secundar unei obstrucții parțiale a căilor biliare.

Efecte adverse. Constipație, grețuri, flatulență, steatoree, cu posibilă malabsorbție a vitaminelor liposolubile, creșterea moderată a trigliceridelor.

Contraindicații. Constipație cronică severă, obstrucție completă a căilor biliare, sarcină.

Un reprezentant al preparatelor hipolipemiante, care inhibă absorbția colesterolului, este *polisponina*, care conține saponine. Ultimele leagă colesterolul la nivelul intestinului și preîntâmpină absorbția lui. Polisponina se indică *per oral*. Curele de tratament constituie 20-30 de zile cu interval de 7-10 zile între ele. Cura totală de tratament constituie 3-4 luni, efectul hipocolesterolemiant evoluează lent.

Efecte adverse. Anorexie, transpirație, uneori prurit. La suspendarea preparatului efectele adverse dispar.

Substanțe care diminuează sinteza lipoproteinelor în ficat

Fibrații sunt preparatele care au capacitatea de a reduce nivelul crescut de trigliceride din sânge. Reprezentanții acestui grup sunt: *clofibratul, fenofibratul, ciprofibratul (Lipanor[R]), gemfibrozilul*. Stimulează catabolismul și dereglează sinteza lipoproteidelor de densitate joasă în ficat. Preparatele din acest grup se absorb practic complet în tubul digestiv, se leagă cu albuminele plasmatice. Concentrația maximă în sânge se determină peste 2-4 ore de la administrare. Metabolismul acizilor fibrici se realizează în hepatocite, metaboliții se elimină pe cale renală.

Clofibratul scade fracția VLDL și trigliceridele. Influențează mai puțin LDL-ul. Are și acțiune diuretică, stimulează secreția de vasopresină.

Fenofibratul (Lipantil[R]) este cel mai eficient preparat hipolipemiant. Reduce nivelul acidului uric, concentrația trigliceridelor plasmatice, blochează moderat agregarea plachetară.

Gemfibrozilul scade fracția VLDL și colesterolul, influențând mai puțin HDL.

Fibrații sunt în mod obișnuit bine tolerați. Efectele adverse apărute nu impun întreruperea tratamentului.

Efecte adverse:

- tulburări digestive: greață, vărsături, dureri abdominale;
- alopecie, scăderea libidoului;
- miozită (inflamația mușchiului striat) sau rabdomioliză rar.

Contraindicații:

- sarcină, alăptare, copii;
- disfuncție hepatică și renală severă;

- litiază biliară preexistentă.

Statinele sunt substanțe de origine naturală produse de anumite ciuperci sau analogi de sinteză.

Preparatele, care influențează metabolismul lipidic: *atorvastatina, lovastatina, simvastatina (Zocor®), fluvastatina (Lescol®), pravastatina (Lipostat®) cerivastatina (Lipobai®) și Rosuvastatina* sunt substanțe naturale sau de sinteză, cu efect hipo-colesterolemiant, care acționează prin inhibiția competitivă a hidroximetil-glutaril-CoA reductazei (HMG-CoA reductazei), enzimă care mediază prima etapă de bio-sinteză a colesterolului.

Preparatele enumerate scad concentrația lipoproteidelor de densitate joasă și foarte joasă și măresc concentrația serică a lipoproteidelor de densitate înaltă. Micșorează conținutul trigliceridelor. Ca rezultat al utilizării inhibitorilor de HMG-CoA reductază se sistează evoluția aterosclerozei vaselor coronariene, scade riscul infarctului de miocard și rata mortalității.

Simvastatina inhibă biosinteza colesterolului, determinând prin feedback negativ creșterea numărului de receptori pentru LDL-colesterol. Reduce titrul plasmatic al colesterolului total și LDL-colesterolului, crește HDL-colesterolul. Diminuează moderat concentrația plasmatică a trigliceridelor.

Atorvastatina exercită acțiune hipolipemiantă și hipocolesterolemiantă ca urmare a inhibării HMG-CoA reductazei. Produce o scădere mai importantă a trigliceridelor comparativ cu celelalte statine. Manifestă acțiune fibrinolitică, putând reduce progresia plăcii de aterom, scăzând mortalitatea prin accidente cardiovasculare. De asemenea, exercită efect antiinflamator și antioxidant care contribuie la efectul coronaro- și cerebroprotector.

Probucolul are efect hipocolesterolemiant modest, prin mecanism încă neelucidat. Reduce colesterolul total cu 5-15% (IDL, LDL-colesterol). Nu influențează titrul plasmatic al trigliceridelor.

Indicații. Hipercolesterolemie esențială.

Medicația hipolipemiantă include și **preparate antioxidante**.

Metionina este un preparat antioxidant cu acțiune indirectă. Efectul hipolipemiant al preparatului este cauzat de stimularea sintezei colinei. Insuficiența ultimei contribuie la dereglarea sintezei fosfolipidelor din lipide și depozitarea lipidelor neutrale în ficat.

Metionina se utilizează în tratamentul și profilaxia afecțiunilor hepatice (în afara lor, de asemenea, în caz de alcoolism cronic, diabet zaharat, distrofie la copii).

Acidul lipoic manifestă efect antioxidant, participă în reglarea metabolismului lipidic și glucidic, exercită efect lipotrop, influențează metabolismul colesterolului, ameliorează funcția hepatică, posedă acțiune detoxicantă în diverse intoxicații.

Se indică în profilaxia și tratamentul aterosclerozei coronariene, afecțiunilor hepatice, în caz de neuropatii, polineurită diabetică, dereglarea funcției vizuale, în caz de intoxicații.

Un rol important în patogenia hiperlipidemiilor i se atribuie dereglării hemostazei, în special a proceselor de activare a trombocitelor în cadrul afectării endoteliului peretelui vascular. Trombocitele activate elimină un şir de substanţe biologic active de tipul tromboxanului A_2. Ele influenţează veriga trombocitară a hemostazei, cu modificarea echilibrului substanţelor vasoactive – prostaciclină, tromboxan, chinine.

Efect antihiperlipidemiant marcat manifestă **angioprotectoarele**.

Parmidina (Prodectin®) exercită activitate angioprotectoare, diminuiază permeabilitatea vaselor, contribuie la restabilirea microcirculaţiei dereglate în cadrul proceselor patologice. Toate acestea sunt determinate de influenţa preparatului asupra sistemului chinin-calicreină, îndeosebi de inhibiţia activităţii bradichininei. Preparatul, de asemenea, diminuează agregarea plachetară.

În calitate de antagonist al bradichininei, parmidina micşorează spaţiile între celulele endoteliale ale arteriilor şi, astfel, împiedică pătrunderea lipoproteinelor aterogene în membrana internă a vaselor. Manifestând activitate antiiflamatoare, parmidina scade edemul celulelor endoteliale, preîntâmpină infiltraţia lipidică a membranei interne a vaselor şi contribuie la atenuarea evoluţiei modificărilor infiltrative în hiperlipidemii. Ea posedă şi activitate hipocolesterolemică moderată, care argumentează utilizarea vastă a parmidinei în tratamentul aterosclerozei vaselor cerebrale, coronariene, extremităţilor, în cazul angiopatiei aterosclerotice şi diabetice, trombozei venelor retinei, endarteritei obliterante. Se constată tendinţă exprimată spre normalizarea metabolismului lipidic în cardiopatie ischemică la administrarea asociată a parmidinei cu acidul lipoic.

Preparatul se absoarbe rapid în tractul gastrointestinal, se excretă cu urina şi masele fecale. Este necesar ca tratamentul să fie îndelungat – până la 6 şi mai multe luni. Parmidina este tolerată bine, uneori pot surveni: greaţă, reacţii alergice cutanate, cefalee, creşterea activităţii transaminazelor. În cazul dereglării funcţiei hepatice preparatul este contraindicat.

Acţiune hipolipemiantă posedă şi *heparina*. Stimulând lipoproteinlipaza, ea contribuie la reducerea hiperlipidemiei. Conjugându-se cu lipoproteinele aterogene, inhibă fixarea lor de mucopolizaharidele intimei arterielor. În calitate de preparat anticoagulant, heparina deprimă mecanismele trombogene de evaluare a modificărilor aterosclerotice.

Preparatele acizilor graşi seminesaturaţi

Omacor este eterul etilic al acidului omega-3. Reduce sinteza trigliceridelor şi eterilor acizilor graşi.

Ezetimib este un preparat original care inhibă absorbţia colesterolului în intestin. Spre deosebire de răşinile fixatoare de acizi biliari, ezetimibul nu măreşte excreţia acizilor biliari şi, spre deosebire de statine, nu inhibă sinteza colesterolului în ficat. La pătrunderea în intestinul subţire reţine absorbţia colesterolului, fapt ce determină diminuarea pătrunderii lui din intestin în ficat. După 2 săptămâni de utilizare scade absorbţia colesterolului în intestin cu 54% comparativ cu placebo.

Tratamentul bolnavilor cu hiperlipidemii este necesar de început cu regimul dietetic. Pentru corecția dereglărilor metabolismului lipidic se recomandă de redus cu 10% consumul total de glucide, de mărit întrebuințarea produselor bogate în acizi grași polinesaturați (uleiuri vegetale, pește, carne de găină, produse maritime), a celulozei și a glucidelor compuse (fructe, legume, crupe). De limitat maximal conținutul de sare de bucătărie.

Tabelul 56

Preparatele cu acțiune hipolipemiantă

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Fenofibrat *Phenofibratum*	Capsule, 0,1 g	Câte 1 capsulă de 2 ori pe zi, până sau în timpul mesei
2.	Ciprofibrat *Ciprofibratum*	Capsule, 0,1 g	Câte 1 capsulă de 2-3 ori pe zi
3.	Gemfibrozil *Gemfibrozilum*	Capsule, 300 mg	Câte 600 mg de 2 ori pe zi cu 30 de minute înainte de luarea mesei
4.	Simvastatină *Simvastatinum*	Comprimate, 0,005, 0,01, 0,02, 0,04 g	Câte 5 mg o dată pe zi
5.	Lovastatină *Lovastatinum*	Comprimate, 20 mg	Câte 1 comprimat (20 mg) sau maxim 2 comprimate pe zi
6.	Atorvastatină *Atorvastatinum*	Comprimate, 0,01, 0,002, 0,04, 0,08 g	Câte 10 mg o dată pe zi
7.	Parmidină *Parmidinum*	Comprimate, 0,25 mg	Câte 1 comprimat de 3-4 ori pe zi
8.	Polisponină *Polysponinum*	Comprimate, 0,1 g	Câte 1-2 comprimate de 2-3 ori pe zi după luarea mesei

Capitolul VIII. PREPARATELE MEDICAMENTOASE CU INFLUENȚĂ ASUPRA APARATULUI DIGESTIV

În aparatul digestiv se produce digestia alimentelor până la produse finale, absorbția lor în sânge, inactivarea microorganismelor și, de asemenea, metabolismul și absorbția substanțelor medicamentoase. În tractul gastrointestinal se elimină din sânge preparate medicamentoase, o parte dintre care se reabsorb în sânge, iar altele se elimină cu masele fecale. Pentru reglarea activității gastrointestinale se utilizează următoarele grupe farmacologice:

- medicamentele cu acțiune asupra apetitului;
- preparatele ce influențează secreția gastrică;
- gastroprotectoarele;
- antiemeticele și emeticele;
- colereticele și colecistochineticele;
- hepatoprotectoarele;
- preparatele utilizate în dereglarea funcției excretorii a pancreasului;
- laxativele și purgativele;
- antidiareicele.

8.1. Medicamentele cu acțiune asupra apetitului

Apetitul prezintă senzație plăcută care anticipează consumarea alimentelor. Pofta de mâncare este reglată pe cale neuroumorală complexă atât centrală, cât și periferică. În mecanismul periferic sunt încadrate senzațiile olfactive, gustative, optice, starea funcțional-metabolică a tractului gastrointestinal și aparatului endocrin. La nivelul SNC apetitul este controlat de două centre – „centrul foamei" și „centrul saturației". Pentru reglarea apetitului se folosesc diverse grupe de preparate medicamentoase.

Clasificarea

I. Preparate ce stimulează apetitul (orexigene)

A. Cu acțiune reflectoare:

1. *Amarele*: tinctura de pelin, tinctuta amară, tinctura fierii-pământului, suc de pătlagină, plantaglucid (tab. 58).
2. *Condimentele*: piperul, frunza de dafin, scorțișoara, muștarul, usturoiul, ciapa, ridichea.
3. *Apele minerale carbonate*: „Esentuki", „Borjomi".

B. Cu acțiune indirectă (nespecifică): vitaminele, anabolizantele steroidiene, insulina, carnitina.

C. Cu acțiune centrală: ciproheptadina.

II. Preparate ce inhibă apetitul (anorexigene):

A. Centrale:

1. Cu acțiune asupra sistemului catecolaminergic (stimulează sistemul nervos central): amfetamină, amfepranonă (Fepranon[R]) (tab. 58).

2. Cu acțiune asupra sistemului serotoninergic (inhibă sistemul nervos central): fenfluramină, sibutramină.

B. Periferice: xenical, carrugam, carraghenat de sodiu, pseudofag, fucapan, celevac, decorpă, nestargel, pectină.

Preparatele orexigene se utilizează în caz de cașexie, inapetență cauzată de administrarea chimioterapicelor ș. a.

Amarele excită receptorii cavității bucale, stimulează reflector centrul foamei și amplifică prima fază (reflectoare) a secreției gastrice.

Sunt preparate de origine vegetală ce conțin glicozide, uleiuri volatile, substanțe organice, vitamine etc., au un gust amar și excită receptorii gustativi ai mucoasei bucale și limbii, cu stimularea reflectoare a centrilor foamei, creșterea secreției gastrice, apetitului și ameliorarea digestiei. Eficacitatea este în mare măsură de ordin placebo, dar care este mai relevantă la utilizarea repetată în urma formării unui reflex condiționat ca urmare a asocierii acestor preparate cu alimentele. Amarele, spre deosebire de condimente, cresc secreția mai lent, dar mai stabil. Nu exercită practic efect resorbtiv, spre deosebire de unele plante precum cehina, nuca – vomică, ce conțin chinină, stricnina, care posedă acțiune specifică și toxicitate.

Primul reflex la utilizarea **apelor minerale** apare în cavitatea bucală la excitarea terminațiilor nervoase. Se constată creșterea cantității de salivă, modificarea reflectoare a funcțiilor tubului digestiv. Se consideră că excitarea mucoasei sectorului anterior al cavității bucale exercită influență preponderentă asupra stomacului, pe când a sectorului posterior și rădăcinii limbii – asupra intestinului. Acțiunea reflectoare este marcată la menținerea mai îndelungată în cavitatea bucală a apelor minerale. Stimularea secreției gastrice este mai marcată în cazul când sunt folosite apele minerale reci, cu 5-10 min înainte de masă. Mai puternic stimulează apetitul apele bogate în CO_2.

Anabolizantele steroidiene măresc curba ponderală, dezvoltă musculatura striată, favorizează anabolismul proteic și scad catabolismul aminoacizilor prin retenția azotului, potasiului și fosforului. Efectul anabolizant este mai evident la nivelul mușchilor striați și oaselor. Acesta a fost observat la sportivi când crește masa musculară, îndeosebi la asocierea antrenamentului cu efort muscular intens. Din aceste considerente, abuzul de anabolizante steroidiente a determinat considerarea acestora ca substanțe dopante, interzise sportivilor.

Vitaminele de asemenea contribuie la intensificarea proceselor metabolice, fiind coenzime importante în realizarea metabolismului glucidic, proteic, lipidic.

Insulina, datorită micșorării concentrației glucozei în sânge, excită așanumiții glicoreceptori cu stimularea centrului foamei. Este importantă, de asemenea, ușurarea captării glucozei, aminoacizilor și lipidelor cu favorizarea proceselor anabolice.

Carnitina este o substanță biogenă, extrasă din țesutul muscular, care stimulează sinteza proteinelor și acizilor grași, secreția sucului gastric și apetitul.

Ciproheptadina manifestă acțiune antiserotoninică, H_1-antihistaminică și anticolinergică, influențând și structurile hipotalamusului ce reglează apetitul. Rolul principal revine împiedicării acțiunii inhibitoare a serotoninei asupra poftei de mâncare. Se constată o creștere marcată a apetitului, a masei corporale cu 5-10%. Se utilizează în anorexie de diferită origine (neurogenă, hormonală); în cașexie canceroasă; în perioada de reconvalescență.

Substanțele medicamentoase anorexigene se indică în tratamentul obezității alimentare. Preparatele, ce stimulează SNC *(amfepranona)*, excită centrul de saturație și deprimă centrul foamei. Totodată, efectele adverse survenite în urma administrării amfepranonei și dezvoltarea dependenței medicamentoase limitează utilizarea ei vastă. Preparatul nominalizat provoacă insomnie, agitație psihomotorie, tahicardie, hipotonie ca urmare a creșterii conținutului de norepinefrină și dopamină.

Preparatele, care deprimă SNC (*fenfluramina*), inhibă centrul foamei, contribuind la stimularea centrului de saturație. Efectele adverse ale fenfluraminei sunt: somnolență, depresie, iritația mucoasei tubului digestiv. Tratamentul cu preparatele anorexigene se va efectua sub supravegherea medicului.

Sibutramina este un inhibitor al recaptării neurotransmițătorilor: serotonină (53%), norepinefrină (54%) și dopamină (16%), crescând concentrația acestora în fanta sinaptică.

Sibutramina a fost multă vreme utilizată în tratamentul obezității, însă autorizația de punere pe piață a fost ridicată de EMEA (Agenția Europeană a Medicamentului) în 22 ianuarie 2010, ca urmare a riscului major de evenimente cardiovasculare (coronariene - infarct miocardic, și cerebrovasculare - accident vascular cerebral).

Efecte secundare frecvente - HTA, palpitații, tahicardie, constipație, uscăciunea gurii; la nivelul SNC - insomnie, parestezii, amețeli, cefalee, anxietate.

Reacții adverse mai rare - hipersensibilitate, excitație, convulsii epileptiforme, căderea părului, retenție de urină, tulburări ale funcției sexuale.

Xenicalul este un medicament ce conține ca substanță activă orlistat. Poate reduce greutatea corporală cu peste 10%, fără a avea efecte secundare serioase. Xenicalul s-a dovedit util atunci, când a fost folosit pe perioade lungi de timp și a fost combinat cu schimbarea substanțială a obiceiurilor de viață. Acțiunea lui are loc în intestin, reducând absorbția lipidelor cu peste 30% (tab. 58).

Anorexigenele periferice sunt substanțe hidrofile (celuloză, pectină, fibrină etc.), care în mediu apos se măresc în volum și produc distensia stomacului, dând senzația de sațietate. Preparatele ce conțin fibrină mai pot tampona aciditatea gastrică, diminuând și prin aceasta senzația de foame. Sunt inofensive și nu prezintă nici un fel de restricții. Stimulează peristaltismul intestinal, combatând constipația, destul de frecvent întâlnită la obezi.

Dezavantajul acestor remedii sunt următoarele: efectul nu este constant; au un efect mai redus ca cele centrale; nu influențează asupra componentului psihic al poftei exagerate, spre deosebire de anorexigenele centrale; produc o senzație de apăsare gastrică și dezgust, ceea ce le limitează utilizarea.

8.2. Preparatele ce influențează secreția gastrică

Preparatele medicamentoase cu acțiune asupra glandelor gastrice se folosesc pentru a regla activitatea digestivă a sucului gastric. În insuficiența glandelor gastrice se utilizează substanțe stimulante și substituenți ai secreției gastrice. Însă, unele stări patologice (ulcer stomacal, gastrita hiperacidă) sunt însoțite de sporirea activității secretorii a stomacului. În acest caz se vor utiliza preparate, care inhibă secreția gastrică și scad aciditatea lui, contribuind la atenuarea procesului patologic.

Stimulantele și substituentele secreției gastrice

Stomacul secretă zilnic circa 1000 ml de suc gastric, componentele principale ale căruia sunt acidul clorhidric, pepsina, gastrina și factorul intrinsec produse de celulele parietale, respectiv mucusul și ionii de bicarbonat secretate de celulele epiteliale superficiale ale stomacului.

Acidul clorhidric este necesar pentru: transformarea pepsinogenului în pepsină și menținerea unui pH optim activității enzimei; reducerea fierului alimentar Fe^{3+} la Fe^{2+}, forma absorbabilă, realizarea unei sterilități a conținutului gastric. Acidul clorhidric în concentrație de 10% poate fi utilizat în tratamentul tulburărilor dispeptice din cadrul clorhidriilor, dar rezultatele sunt modeste. Mai mult de atât, posibilitatea atacului smalțului dentar și a esofagitelor limitează și mai mult această terapie. Se administrează 10-30 ml de acid clorhidric de 10% diluat în 100-200 ml de apă (tab. 58).

Pepsina reprezintă principala enzimă proteolitică aflată în sucul gastric, fiind secretată de celulele parietale, similar acidului clorhidric. Poate fi utilizată, în scop substitutiv, în tratamentul ahiliei gastrice (lipsa secreției de acid clorhidric și de pepsină), deși rezultatele sunt incerte (tab. 58).

Histamina crește secreția clorhidropeptică gastrică prin stimularea receptorilor H_2. Din cauza reacțiilor adverse numeroase (tahicardie, edeme generalizate, cefalee etc.) și disconfortului sever pe care le generează, histamina prezintă astăzi doar interes experimental.

Pentagastrina. Gastrina este un heptapeptid secretat de către celulele din zona antrală gastrică sub acțiunea vagusului sau a ingestiei de alimente. În practica medicală se utilizează pentagastrina (un peptid de sinteză, format din 5 aminoacizi), care deține aceleași efecte farmacologice ca și hormonul fiziologic, dar cu o durată de acțiune mai lungă. Pentagastrina stimulează secreția gastrică cu acid clorhidric, pepsină și factor intrinsec. Preparatul stimulează, de asemenea, fluxul sanguin în peretele gastric, secreția pancreatică, diminuează absorbția de apă și electroliți din ileon și relaxează sfincterul Oddi. Gastrina și pentagastrina se utilizează cu scop diagnostic pentru diferențierea dereglărilor funcționale ale stomacului de cele organice.

Din remediile medicamentoase, care sporesc secreția sucului gastric, fac parte *apele minerale carbonate*. Primul reflex apare în cavitatea bucală (vezi remediile orexigene). Efectul se datorează componenței cationo-anionice și gazelor. Efectul stimulator asupra stomacului se numește acțiune pilorică, care survine la administrarea apelor peste 10-15 min, când acestea nu reușesc să treacă în duoden, dar excită preponderent mucoasa gastrică. Sunt recomandate apele minerale

hidrocarbonate şi sulfatate reci cu un grad de mineralizare 3-10 g/l, în volum de 200-250 ml.

Alcoolul etilic în concentraţii de 5-10% stimulează direct mucoasa gastrică cu creşterea secreţiei. Cu scop de testare a capacităţii secreţiei gastrice actualmente se foloseşte rar. Poate fi indicată soluţia apoasă de 5% în volum de 300 ml prin sondă.

Cafeina Posibil, acţiunea stimulatoare asupra secreţiei gastrice este cauzată de efectul direct şi indirect (creşterea nivelului de AMPc şi Ca^{++} în celule, stimulează centrul nervului vag). Se constată majorarea cantităţii de acid clorhidric şi pepsină, iar în doze mari poate provoca ulcer.

Preparate care diminuează secreţia glandelor gastrice

Preparatele în cauză se utilizează în boala ulceroasă şi gastrite însoţite de hiperaciditatea sucului gastric.

Terapia antiulceroasă vizează, de fapt, două tipuri total distincte de afecţiuni ulceroase, atât din punct de vedere al patogeniei, evoluţiei şi prognosticului, cât şi a tratamentului: ulcerul de tip gastric şi ulcerul de tip duodenal. Cel dintâi este cauzat, în primul rând, de reducerea funcţiei de apărare locală şi beneficiază de tratament citoprotector (de protejare a mucoasei stomacului), iar cel de-al doilea de hipersecreţia gastrică, şi necesită terapie antiacidă şi antisecretoare. În ambele forme se prescrie tratament antibacterian, vizând *Helicobacter pylori*, microorganism implicat în geneza leziunii ulceroase de tip peptic.

Antisecretoarele gastrice

Secreţia acidă gastrică, realizată la nivelul celulelor parietale, se află sub influenţa a trei tipuri de mecanisme:

- **nervos** - prin intermediul nervului vag;
- **endocrin** – în special prin intermediul gastrinei;
- **paracrin** – prin intermediul histaminei.

Preparatele principale, ce inhibă secreţia gastrică, pot fi prezentate prin următoarele grupe:

1. Antihistaminice H_2 – cimetidină (Histodil[R], Primamet[R]), ranitidină (Ranitard[R]), famotidină (Quamatel[R]), nizatidină (Azid[R]), roxatidină.

2. Colinoblocante:

a) neselective – atropină sulfat, propantelină, oxifenciclină;

b) selective M_1 -colinoblocante – pirenzepină (Gastrocepină[R]), telenzepină.

3. Inhibitorii pompei de protoni – omeprazol (Omez[R], Oraz[R], Glaveral[R]), lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol.

4. Analogii prostaglandinelor: misoprostol, enprostil, rioprostil, cerbaprostil, trimoprostil.

5. Blocanţi ai receptorilor gastrinici – proglumidă.

6. Analogii somatostatinei: octreotidă.

7. Inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă.

8. Antiacide:

a) absorbabile (sistemice): bicarbonat de sodiu;

b) neabsorbabile (nesistemice): compuşi de aluminiu (hidroxid, carbonat, fosfat de aluminiu); compuşi de magneziu (hidroxid, oxid, carbonat, trisilicat de magneziu); carbonat de calciu;

c) combinate: Vicair[R], Vicalin[R], Almagel[R], Maalox[R].

Antihistaminicele H_2

Preparatele interacţionează cu H_2-receptorii celulelor parietale cu diminuarea activităţii adenilatciclazei şi, respectiv, a nivelului AMPc şi Ca^{++} intracelular cu micşorarea secreţiei acidului clorhidric. Parţial inhibă secreţia acidă indusă prin mecanism vagal şi gastrinic.

Indicaţii:

- tratamentul ulcerului activ duodenal şi gastric;
- prevenirea recidivelor ulcerului duodenal;
- hemoragiile prin ulcer gastric;
- sindromul Zollinger-Ellison;
- esofagita de reflux.

Reacţiile adverse sunt similare, dar se deosebesc după frecvenţa lor cu diminuarea de la preparatele de I generaţie la cele de-a II şi a III-a (de la 3% până 1%). Se pot constata în ordine descrescândă:

- diaree, greaţă, vomă, ameţeli, cefalee, constipaţie, uscăciunea în gură, erupţii cutanate, prurit, dureri musculare;
- îndeosebi pentru cimetidină: ginecomastie, galactoree, oligospermie, impotenţă;
- tulburări nervoase (mai frecvent la bătrâni şi pacienţii cu afecţiuni renale, hepatice) – somnolenţă, letargie, iritabilitate, agitaţie, confuzie, rareori halucinaţii, dizartrie, convulsii; ocazional se pot constata – leucopenie, hepatită, icter, nefrită, aritmii, hipotensiune.

Cimetidina – blocant al H_2-histaminoreceptorilor de generaţia I. Inhibă secreţia bazală şi stimulată de alimente, gastrina sau acetilcolina acidului clorhidric. Este un supresor al enzimelor microzomale hepatice.

Efecte adverse. Cefalee, confuzie, fatigabilitate, depresie, ginecomastie, afectare renală, impotenţă, agranulocitoză.

Ranitidina – H_2-histaminoblocant de generaţia a doua. Preparatul este bine absorbit din tubul digestiv. Biodisponibilitatea lui constituie 50%. Practic nu se metabolizează. Se elimină pe cale renală şi intestinală (tab. 58).

Ranitidina prezintă antagonism competitiv cu histamina faţă de H_2-histaminoreceptori. Inhibă secreţia bazală şi stimulată a acidului clorhidric şi pepsinei. Reduce volumul sucului gastric. Este lipsită de efectele adverse induse de cimetidină.

Famotidina (Quamatel[R]) este mai activă decât ranitidina şi posedă mai puţine reacţii adverse (tab. 58).

Indicaţii. Antihistaminicele nominalizate se utilizează în tratamentul ulcerului duodenal activ, ulcerului gastric benign, reflux – esofagitei, sindromului Zollinger – Ellison.

Nizatidina este cea mai bine tolerată. Nu produce efecte secundare, nu interferează cu metabolizarea medicamentelor. Are şi efect prochinetic. Se consideră mai eficientă în tratamentul ulcerului duodenal.

Colinoblocantele

Până la apariţia – H_2-antihistaminicelor muscarinoliticele reprezentau principala medicaţie antiulceroasă. Efectul lor terapeutic se datorează blocării receptorilor muscarinici la nivelul celulelor parietale din mucoasa stomacului, cu reducerea consecutivă a secreţiei de acid clorhidric şi pepsină. Colinoblocantele neselective provoacă un şir de efecte adverse de natură atropinică. Ultimele lipsesc sau sunt foarte reduse în cazul administrării pirenzepinei şi telenzepinei.

Pirenzepina şi *telenzepina* blochează selectiv colinoreceptorii M_1 din ganglionii parasimpatici ai stomacului. Ca rezultat se inhibă secreţia bazală a acidului clorhidric şi pepsinogenului, scade eliberarea gastrinei, creşte rezistenţa celulelor mucoasei gastrice faţă de agenţii lezanţi (efect gastroprotector).

Indicaţii. Ulcer gastric şi duodenal, gastrite hiperacide.

Efecte adverse. Efectele de tip atropinic sunt rare şi mai puţin deranjează pacientul ceea ce creşte complianţa la tratament. Nu penetrează bariera hematoencefalică şi nu provoacă efecte centrale.

Inhibitorii pompei de protoni

$H^+ K^+$ - ATPaza celulelor parietale funcţionează ca un sistem transportor ce efectuează efluxul ionilor de hidrogen şi influxul de ioni de potasiu prin trecerea din forma nefosforilată în cea fosforilată şi invers după un principiu feedback. Preparatele din această grupă, fiind "promedicamente", se acumulează selectiv în canalele secretorii din celulele parietale unde se transformă în forma activă – o sulfonamidă care nu poate difuza în citoplasmă. Aceasta interacţionează cu SH-grupele cisteinei de pe suprafaţa extracelulară a subunităţii alfa a $H^+ K^+$ - ATPazei. Ca rezultat enzima şi, respectiv, secreţia de H^+, se blochează ireversibil. Pentru refacerea ei este necesară sinteza de noi molecule de enzimă ceea ce necesită timp egal aproximativ cu $T^{0,5}$ al $H^+ K^+$ - ATPazei (18 ore), fapt ce explică acţiunea antisecretorie durabilă (peste 24 ore), deşi epurarea preparatelor se face mai repede. Sunt date care confirmă şi acţiunea asupra *H. pylori*, de asemenea cauzată de blocada $H^+ K^+$-ATPazei bacteriei cu dezvoltarea unui efect bacteriostatic.

Indicaţii:
- ulcerul duodenal şi gastric activ;
- ulcere rezistente la H_2-histaminoblocante;
- sindromul Zollinger-Ellison;
- esofagita de reflux;
- profilaxia recidivelor ulcerelor.

Efecte adverse. Greaţă, flatulenţă, constipaţie, erupţii cutanate.

Omeprazolul se transformă în mediul acid gastric în acid sulfenic şi apoi în sulfenamidă. Acestea se leagă de o grupare – SH a pompei de protoni, pe care o inactivează ireversibil. Inhibitorii pompei de protoni scad cu peste 95% secreţia gastrică, atât bazală, cât şi cea stimulată de gastrină, n.vag sau agenţi farmacologici (tab. 58).

Indicații. Ulcer gastroduodenal, esofagită de reflux, sindromul Zollinger-Ellison.

Efecte adverse. Diaree, nauzee, colice intestinale, slăbiciune, cefalee. Preparatul este tolerat bine și reacțiile adverse menționate se constată rar.

Esomeprazolul este izomerul S al omeprazolului. Spre deosebire de omeprazol metabolizarea este catalizată de 2 izoforme ale citocromului P450: CYP2C19 și CYP3A4 (cale ce nu este folosită de omeprazol).

Analogii prostaglandinelor

Influențează asupra unor receptori specifici de pe membrana celulelor parietale și drept urmare, prin intermediul proteinei G inhibitoare, se micșorează activitatea adenilatciclazei cu reducerea nivelului AMPc și micșorarea secreției ionilor de hidrogen (posibil, de către $H^+ K^+$ - ATPază). Efectul gastroprotector se datorează rolului prostaglandinelor de a crește secreția de biocarbonat și mucus cu amplificarea proprietăților protectoare ale acestuia, precum și prin ameliorarea circulației în mucoasa gastrică și favorizarea proceselor de reparare a mucoasei.

Indicații. Ulcer duodenal și gastric activ; profilaxia ulcerului gastric și duodenal la fumători și la persoanele care fac abuz de alcool.

Efecte adverse. Diaree, dureri abdominale, meteorism, cefalee, amețeli, reacții alergice (erupții cutanate, prurit, edem Quincke), metroragii.

Contraidicații. Sarcină; dereglări grave ale funcției hepatice și renale; lactație; boli inflamatorii intestinale; sensibilitate la prostaglandine.

Misoprostolul este derivat de prostaglandină cu rol în: producerea mucusului, regenerarea țesutului, scăderea acidității. Exercită efect citoprotector.

Enprostilul este un analog de sinteză cu acțiune asemănătoare.

Blocanți ai receptorilor gastrinici

Gastrina secretată de celulele antrale ale stomacului crește secreția acidă, în primul rând, prin intermediul stimulării secreției de histamină.

Proglumida, blocant al receptorilor gastrinei, scade secreția bazală și pe cea stimulată prin pentagastrină.

Pentru această clasă nu există încă date concludente despre eficiența tratamentului, reacțiile adverse sau interacțiunile medicamentoase. Proglumidul se utilizează mai mult ca medicație adjuvantă în terapia antiulceroasă.

Analogii somatostatinei

Octreotida inhibă, de rând cu secreția hormonului de creștere și a rilizing hormonului respectiv, eliberarea substanțelor (hormonilor) sistemului endocrin gastroenteropancreatic ca serotonina, peptida intestinală vasoactivă (VIP), gastrina, glucagonul, insulina. Octreotida exercită și o acțiune directă asupra celulelor parietale prin interacțiunea cu unii receptori membranari specifici în urma căreia, prin proteina G inhibitoare, diminuează activitatea adenilatciclazei și concentrația AMPc. Ca rezultat are loc micșorarea secreției ionilor de hidrogen (posibil de $H^+ K^+$ - ATPază) și acidității gastrice.

Indicații. Tratamentul simptomatic al tumorilor endocrine ale sistemului gastroenteropancreatic.

Efecte adverse. *Efecte locale:* dureri, prurit, inflamație, senzație de usturime din cauza acțiunii iritante (pot persista timp de peste 15 min); *tulburări digestive:* greață, vomă, anorexie, dureri abdominale, meteorism, diaree, steatoree, de regulă trecătoare; în cazuri foarte rare se poate declanșa un sindrom de ocluzie intestinală acută cu distensie, gastralgii puternice, abdomen dolor la palpare.

Antiacidele

Pentru tratamentul simptomatic al stărilor hiperacide se utilizează antiacidele – preparate care reduc aciditatea conținutului gastric prin neutralizarea acidului clorhidric. Celulele parietale gastrice secretă circa 140 mM de acid clorhidric pe zi, pH-ul normal al sucului gastric fiind sub 1.

Mecanismul de acțiune al antiacidelor constă în neutralizarea acidului clorhidric existent în stomac, aceste substanțe conținând în molecula lor un cation cu caracter bazic. Creșterea pH-ului peste cifra 4 determină blocarea transformării pepsinogenului în pepsină, iar creșterea peste 7 inactivează enzima.

Antiacidele sunt utilizate în terapia ulcerului gastroduodenal, asociat cu hipersecreție și hiperaciditate, esofagitei de reflux, hemoragiilor digestive, sindromului Zollinger-Ellison.

Clasificarea antiacidelor

1. Compușii aluminiului: hidroxid de aluminiu, trisilicat de aluminiu, fosfat de aluminiu, carbonat bazic de aluminiu.

2. Compușii magneziului: hidroxid de magneziu, oxid de magneziu, trisilicat de magneziu, carbonat bazic de magneziu.

3. Compușii sodiului: hidrocarbonat de sodiu.

4. Compușii calciului: carbonat de calciu.

Preparate combinate: gelusil, gelusil-lac, fostalugel, almagel, almagel A, coalgel-60, maalox, gestid, renie.

Antiacidele, după solubilitatea în acizi și apă, se grupează în:

I. Alcalinizante (hidrocarbonat de sodiu). Administrate în exces produc neutralizarea acidului clorhidric și alcalinizarea mediului cu stimularea secundară a secreției sucului, exercitând o acțiune negativă asupra mucoasei lezate.

II. Neutralizante (oxid și hidroxid de magneziu, carbonat de magneziu, hidroxid de aluminiu, preparate combinate ce conțin aluminiu și magneziu). Sunt insolubili în apă, dar solubili în acid. Utilizarea în exces asigură un pH pentru neutralizarea sucului gastric, iar surplusul formează o suspensie cu efect protector mecanic asupra mucoasei.

III. Adsorbante (trisilicat de aluminiu și magneziu, bismut subcitrat coloidal tripotasic). Practic nu au efect antiacid, deoarece nu sunt solubile nici în apă, nici în acid și acționează ca "pansamente" ale mucoasei gastrice.

Alcaloza, concomitent cu hipersecreția compensatoare gastrică, survenită ca răspuns la acțiunea antiacidă, reprezintă principalele dezavantaje ale acestei clase de medicamente.

Antiacidele se administrează, de regulă, cu 1 ½ - 2 ore după mesele principale, pentru a neutraliza hipersecreția postprandială, și o doză seara, înainte de culcare, pentru a contracara hipersecreția nocturnă.

Bicarbonatul de sodiu. Neutralizează rapid și intens acidul clorhidric gastric:



$$NaHCO_3 + HCl \rightarrow NaCl + H_2CO_3$$

Determină însă, hipersecreție gastrică compensatoare, ceea ce-i limitează utilizarea în monoterapie (tab. 58).. În doze mari determină alcaloză sistemică și balonări abdominale din cauza cantităților mari de bioxid de carbon rezultate în urma disocierii acidului carbonic ($H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$).

Compușii pe baza de aluminiu

Compușii de aluminiu neutralizează mai lent și mai puțin intens acidul clorhidric, dar mai durabil. Fac parte din antiacidele neabsorbabile. De asemenea sunt capabili să fixeze pepsina și sărurile biliare (în cazul refluxului duodenogastric). Eficacitatea tratamentului diminuează însă odată cu durata terapiei. După ce inițial reacționează cu acidul clorhidric, formând clorura de aluminiu, în timpul pasajului intestinal compușii de aluminiu se transformă în carbonați și fosfați insolubili, neabsorbabili, cu efect constipant.

Hidroxidul de aluminiu are acțiune slabă și lentă. Leagă acizii bliari (factori agresivi); inhibă motilitatea gastrointestinală, întârzie golirea stomacului, produce constipație (tab. 58). Tratamentul îndelungat produce carență de fosfat (poate duce sau agrava osteoporoza). Dacă se absoarbe de la nivel intestinal, poate produce encefalopatie (prin intoxicație acută cu aluminiu).

Compușii pe bază de magneziu

Neutralizează rapid și intens acidul clorhidric, cu formare de clorură de magneziu. $Mg^{2+} + 2HCl \rightarrow MgCl_2 + 2H^+$.

Ionul de Mg^{2+} scade eliberarea de gastrină, manifestând și acțiune anticolinergică, reducând secreția stimulată prin n.vag. Compușii de magneziu nu se absorb, dar fiind hidrosolubili, rețin prin mecanism osmotic un echivalent de apă, crescând volumul conținutului intestinal, manifestând astfel și efect laxativ.

Oxidul de magneziu formează în apă hidroxid de magneziu ce acționează în doze de până la 1 g ca antiacid; în doze de 2-5 g – ca laxativ. Are o capacitate mare de neutralizare și un efect de lungă durată. La nivel intestinal se poate absorbi (maxim 10%). În caz de insuficiență renală sau de permeabilitate crescută a mucoasei intestinale, poate duce la creșterea absorbției, cu apariția efectelor sistemice: deprimare centrală, scăderea TA, efect de tip ganglioplegic (scăderea forței musculare până la paralizie). Se poate utiliza în intoxicațiile cu acizi (tab. 58).

Carbonatul de magneziu este un antiacid slab, cu acțiune lentă dar durabilă. Eliberează în stomac CO_2 care poate produce senzație de greutate gastrică și vasodilatație.

Trisilicatul de magneziu este un antiacid slab, cu efect lent, de lungă durată. Doze mari au proprietăți laxative. În caz de insuficiență renală se absoarbe cu apariția efectelor adverse.

Carbonatul de calciu exercită acțiune rapidă și durabilă. Cu HCl formează $CaCl_2$ solubil. Stimulează secreția pancreatică, produce contracția vezicii biliare, creșterea secreței de gastrină. Are acțiune constipantă. În doze mari produce hipercalcemie și favorizarea formării calculilor renali.

Actualmente se folosesc pe larg preparatele antiacide combinate, în componența cărora sunt incluse nu numai substanțe antiacide, dar și compuși astringenți, spasmolitici, coleretici, purgativi și anestezici locali. Astfel de preparate sunt: *Vicairul*[R], *Vicalinul*[R], *Almagelul*[R], *Maaloxul*[R] ș. a.

Informațiile despre preparatele antiacide sunt prezentate în tabelul 57.

Tabelul 57

Caracterizarea comparativă a antiacidelor

Acțiunea	***Preparatele***				
	Hidrocarbonat de sodiu	***Carbonat de calciu***	***Oxid și hidroxid de magneziu***	***Hidroxid de aluminiu***	***Subcitrat coloidal tripotasic de bismut***
Alcalinizantă	++	+	-	-	-
Neutralizantă	+++	+	+++	++/+++	-
Adsorbantă	-	+	+	+++	+
Mucilaginoasă	-	-	-	+	-
Astringentă	-	-	-	+	+
Gastroprotectoare	-	-	-	++	++
Alcoloză sistemică	+++	+	+	±	-
Adsorbția cationului	++	+	+ (în insuficiență renală)	+ (în insuficiență renală)	±
Motilitatea intestinală	0	uneori constipație	laxativ	constipație	Scaun sub forma de melenă
Meteorism și eructație (CO_2)	+	-	-	-	-
Fenomenul Rebound	+++	+++	+	+	-

8.3. Gastroprotectoarele

Gastroprotectoare (citoprotectoare) prezintă preparate medicamentoase care acționează direct asupra mucoasei gastrice și reduc sau preîntâmpină influența alterantă asupra ei a factorilor chimici sau fizici.

Mecanismele de apărare ale mucoasei gastrice constau în:

- secreția de mucus și de bicarbonat (mucusul gastric blochează retrodifuzia ionilor de hidrogen și a proteinelor cu masă moleculară mare, cum este pepsina, de la lumen către celulele epiteliale);
- regenerarea rapidă a epiteliului mucoasei gastrice;
- menținerea unui flux sanguin obișnuit în peretele stomacului.

CLASIFICAREA GASTROPROTECTOARELOR

1. Compuşii bismutului:
- bismut subcitrat coloidal tripotasic.

2. Analogii prostaglandinelor:
- misoprostol;
- rioprostil;
- cerbaprostil;
- trimoprostil etc.

3. Preparatele cu acţiune mineralocarticoidă:
- carbenoxolonă;
- DOXA.

4. Preparatele ce conţin aluminiu: fosfalugel sucralfat, almalgel, maalox etc.

Compuşii bismutului

Sărurile de bismut formează cu proteinele din zona nişei ulceroase un strat de proteinat de bismut, ce protejează împotriva acţiunii clorhidropeptice şi blochează retrodifuzia ionilor de hidrogen, de la lumen spre mucoasă. Compuşii de bismut au şi efect antibacterian, vizând *Helicobacter pylori.*

Cel mai utilizat compus este *bismutul subcitrat (De-Nol®)* care, concomitent cu efectul astringent, datorat formării masei coloidale, acoperând mucoasa gastrică, manifestă şi efect antiacid. De regulă, preparatul este bine tolerat. Sunt posibile nauzee, vomă.

Analogii prostaglandinelor

Prostaglandinele E_2 şi I_2 sunt sintetizate la nivelul mucoasei gastrice. Ele inhibă secreţia de acid clorhidric datorită fixării pe receptorii prostaglandinici de pe celulele parietale. De asemenea, cresc secreţia de mucus şi bicarbonat. Participă şi la menţinerea unei perfuzii sanguine normale în peretele gastric.

Un analog sintetic al prostaglandinei E_1 este *misoprostolul* cu o acţiune de circa 3 ore. Se utilizează pentru profilaxia şi tratamentul ulcerului gastric cauzat de administrarea îndelungată a antiinflamatoarelor nesteroidiene (tab. 58).

Efecte adverse. Diaree, crampe abdominale, tahicardie, uneori – edem, erupţii cutanate, somnolenţă.

Rioprostilul, cerbaprostilul, trimoprostilul, la fel ca şi misoprostolul, sunt metilprostaglandine E_1 sintetice care reduc secreţia gastrică şi măresc secreţia de mucus şi de bicarbonat. De asemenea, previn dereglările secretorii exo-şi endocrine produse de cisclosporină.

Carbenoxolona reprezintă o sare a acidului glicirizinic. Creşte secreţia de mucus bogat în glicoproteine şi bicarbonat ce neutralizează ionii de H^+ şi cresc vâscozitatea mucusului. Amplifică, de asemenea, fluxul sanguin în mucoasă şi micşorează eliberarea hidrolazelor (enzime lizozomale). Posedă şi acţiune mineralocorticoidă şi antiinflamatoare. Se consideră mai eficientă în ulcerul gastric, decât în cel duodenal.

Efecte adverse. Creşterea în greutate cu apariţia edemelor, hipertensiunii arterialee, hipokaliemiei (din cauza efectului mineralocorticoid). Aceste efecte sunt mai

frecvente în doze mari, la vârstnici şi la cei cu afecţiuni cardiovasculare. Utilizarea spironolactonei înlătură efectele adverse, dar şi cele gastroprotectoare.

Sucralfatul este o sare de aluminiu a sucrozei octosulfatate. Se leagă puternic de proteinele de la nivelul nişei ulceroase, realizând un strat protector, durabil, împotriva atacului clorhidropeptic. Concomitent cu efectul său citoprotector, sucralfatul manifestă o varietate întreagă de alte acţiuni: fixează sărurile biliare, implicate în geneza ulcerului în cazul refluxului duodenogastric, are efect adsorbant pentru pepsină, stimulează secreţia de prostaglandine, inhibă în măsură mică dezvoltarea *Helicobacter pylori*.

Reacţiile adverse apar rareori şi se reduc la simptome de natură digestivă.

Maaloxul calmează timp de mai multe ore durerile tractului gastrointestinal superior. Este antiacid, protector al mucoasei esofagogastroduodenale, transparent la radiaţiile X (tab. 58).

Indicatii. Tratamentul simptomatic al tulburărilor cauzate de aciditatea gastrică: gastrită, hernie hiatală, dispepsie, ulcer gastroduodenal, aciditate esofagiană.

Sucralfatul este o sare bazică de aluminiu a octasulfatului de zaharoză. Acţionează la nivelul leziunii ulceroase, formând cu proteinele ţesutului necrozat o peliculă protectoare. Aceasta previne acţiunea ulterioară a pepsinei, HCl şi a acizilor biliari. Sucralfatul nu neutralizează acizii. Inhibă acţiunea pepsinei şi o reduce cu aproximativ 30%. Doar 3 - 5% din sucralfat se absoarbe şi se excretă renal. Sucralfatul nu prezintă acţiune sistemică (tab. 58).

Indicatii. Ulcer gastric, ulcer duodenal, hiperfosfatemie la pacienţii cu uremie, dializaţi sau nu, dacă se impune scăderea fosfatemiei.

Reacţii adverse. Poate apărea constipaţie.

Contraindicaţii. Nu se recomandă în timpul sarcinii (efectele sale nefiind încă studiate în această situaţie). Precauţii în insuficienţa renală severă.

Metiluracilul este eficient în ulcerul gastroduodenal datorită stimulării metabolismului nucleic în mucoasa gastrică. Posedă acţiune antiinflamatoare. Manifestă următoarele reacţii adverse: reacţii alergice, cefalee, ameţeli.

Tabelul 58

Preparatele cu acţiune asupra apetitului, secreţiei gastrice, gastroprotectoare

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Tinctură de pelin *Tinctura Absinthii*	Flacoane, 25 ml	Peroral, câte 15-20 picături
2.	Fepranon *Phepranonum*	Drajee, 0,025 g	Peroral, câte 0,025 g
3.	Dezopimon *Desopimonum*	Drajee, 0,025 g	Peroral, câte 0,025 g
4.	Xenical *Xenicalum*	Capsule, 0,12 g.	Câte 1 capsulă cu alimente, de 2-3 ori pe zi
5.	Suc gastric natural *Succus gastricus naturalis*	Flacoane, 100 ml	Peroral, câte 15-30 picături
6.	Pepsină *Pepsinum*	Pulbere	Peroral câte 0,2-0,5 g

7.	Acid clorhidrat diluat *Acidum hydrochloricum diluatum*	Flacoane, 50 ml	Peroral, câte 10-15 picături
8.	Gastrocepină *Gastrocepinum*	Comprimate, 0,025 g Fiole, 0,01 g	Peroral, câte 0,05 g Intravenos, intramuscular, câte 0,01 g
9.	Ranitidină *Ranitidinum*	Comprimate, 0,15 g Fiole, sol. 2,5%-1 ml	Peroral, câte 0,15 g Intravenos, intramuscular, câte 0,05 g (2 ml)
10.	Famotidină *Famotidinum*	Comprimate, 0,02 g şi 0,04 g	Peroral, câte 0,02 g-0,04 g înainte de somn
11.	Omeprazol *Omeprazolum*	Capsule, 0,01, 0,02 şi 0,04 g	Câte 1 capsulă pe zi
12.	Bicarbonat de sodiu *Natrii bicarbonas*	Pulbere, Comprimate, 0,3g şi 0,5 g	Peroral, câte 0,5 g-1 g
13.	Oxid de magneziu *Magnesii oxydum*	Pulbere, Comprimate, 0,5 g	Peroral, câte 0,5 g-1 g
14.	Hidroxid de aluminiu *Aluminii hydroxydum*	Pulbere	Peroral, câte 1-2 lingurițe de ceai sub formă de suspensie de 4%
15.	"Almagel" *"Almagelum"*	Flacoane, 150 ml	Peroral, câte 1 lingură gradată
16.	"Maalox" *"Maalox"*	Comprimate, Pachețele câte 15 ml	Peroral, câte 1-2 comprimate (de mestecat şi de ținut în gură până la dizolvarea completă) sau câte 15 ml (1 pachețel) peste 1-1,5 ore după luarea mesei
17.	Sucralfat *Sucralfatum*	Comprimate, 0,5 g	Peroral, câte 0,5-1g (1-2 comprimate) cu ½-1oră până la luarea mesei
18.	De-Nol *De-Nol*	Comprimate, 0,12 g	Peroral, câte 1-2 comprimate cu ½-1oră până la luarea mesei şi 1-2 comp. până la somn
19.	Misoprostol *Misoprostolum*	Comprimate, 0,2 mg (200 mcg)	Peroral, câte 0,2 mg (200 mcg)

8.4. Antiemeticele şi emeticele

Greața şi voma sunt manifestări ce pot apărea într-o multitudine de condiții, incluzând sarcina, răul de mişcare, afecțiunile gastroduodenale, intoxicațiile medicamentoase, infarctul miocardic, insuficiența renală sau hepatite. În terapia anticanceroasă, aceste simptome sunt atât de frecvente, încât se recurge la administrarea anticipată de preparate antiemetice în cazul reluării curelor de citostatice. Disconfortul creat de greață şi vomă pot duce la refuzul pacientului de a continua tratamentul.

Voma reprezintă un proces complex, coordonat de centrul vomei, situat la nivelul bulbului rahidian. Acest centru primeşte informaţii din zona chemoreceptoare (ZCR) – declanşatoare a vomei – situată în aria ventriculului IV de la aparatul vestibular, prin intermediul cerebelului, de la cortex, de la viscere (inimă, regiunea gastroduodenală etc.) prin intermediul nervilor vagi.

Substanţele medicamentoase, care diminuează reflexul de vomă, se numesc antiemetice, iar cele care îl stimulează – emetice.

Clasificarea antiemeticelor:

1. M – colinoblocante: atropină, scopalamină bromhidrat, comprimate „Aeron", platifilină, papaverină.

2. Antihistaminice: prometazină clorhidrat (Diprazină^R), difenhidramină (Dimedrol^R), cloropiramină, mebhidrolină, feniramină etc.

3. Antagonişti ai receptorilor dopaminergici:

1.1. Benzamidele şi benzimidazolii – metoclopramidă (Cerucal^R), domperidonă, bromopiridină.

1.2. Fenotiazinele – perfenazină (Etaperazină^R), trifluoperazină (Triftazină^R), tietilperazină (Torecan^R).

1.3. Butirofenonele – haloperidol, droperidol.

4. *Blocanţi ai receptorilor serotoninici (5-HT_3):* ondansetron (Zofran^R), tropisetron (Navoban^R), granisetron (Kytril^R).

5. *Anestezice locale:* benzocaină, procaină etc.

6. *Benzodiazepine:* diazepam, lorazepam etc.

7. *Canabinoidele:* nabilonă, dronobinol.

8. *Preparatele vegetale din:* mentă, melisă, anason, fenicul etc.

CLASIFICAREA ÎN FUNCŢIE DE LOCUL ACŢIUNII

I. Cu acţiune preponderent centrală

A. Inhibă centrul vomei şi zona declanşatoare: neurolepticele; canabinoidele.

B. Inhibă centru vomei: H_1-antihistaminicele; M-colinoblocantele.

II. Cu acţiune periferică: anestezicele locale; M- colinoblocantele; preparatele vegetale.

III. Cu acţiune mixtă: antagoniştii dopaminergici; antagoniştii serotoninergici.

Anticolinergicele

Transmiterea de tip colinergic, prin implicarea receptorilor muscarinici, are un rol important în propulsarea stimulilor vomitivi de la centrul vomei.

Scopolamina se utilizează în tratamentul cinetozelor (răul de mişcare). Ultimul prezintă un sindrom tipic pentru persoanele predispuse şi care se manifestă la folosirea transportului aerian, maritim, auto prin vomă, apatie, slăbiciune musculară, bradicardie.

M – colinoblocantele sunt rar folosite ca antiemetice, ca urmare a efectului lor antispastic, inducând reducerea activităţii motorii gastroduodenale cu intensificarea fenomenelor de stază şi, implicit, cu întârzierea evacuării gastrice.

Efectele adverse sunt numeroase, fiind, de regulă, de tip atropinic: uscăciunea gurii, tulburări de acomodare vizuală, retenție urinară etc.

„Aeronul" este preparatul de elecție în combaterea răului de mișcare (cinetozelor). Prezintă un produs farmaceutic combinat din scopolamină și hiosciamină. În afară de cinetoze, se întrebuințează pentru prevenția și abolirea acceselor maladiei Ménière.

Antihistaminicele H_1

Receptorii histaminergici H_1 sunt concentrați la nivelul cerebelului și nucleilor vestibulari, fiind implicați în voma din răul de mișcare.

Antihistaminicele H_1 sunt eficiente și în vărsăturile induse de stimulii proveniți de la stomac sau intestin (intoxicații medicamentoase, gastroenterite, utilizarea citostaticelor etc.). Acțiunea antiemetică a antihistaminicelor este mai intensă la substanțele care prezintă și un efect anticolinergic de tip central: difenhidramină, prometazină. Preparatele nominalizate asociază și un efect deprimant moderat asupra SNC – sedare, somnolență, ceea ce reprezintă o acțiune benefică asupra stării psihice a pacientului cu emeză.

În cursul tratamentului mai pot apare amețeli, uscăciunea gurii, cefalee etc.

Antagoniști ai receptorilor dopaminergici D_2

Receptorii D_2 sunt localizați la nivelul zonei chemoreceptoare, fiind implicați în transmiterea stimulilor emetogeni către centrul vomei, declanșați de substanțe cu efect vomitiv (citostatice, ipecă, opiacee etc.). Stimularea receptorilor dopaminergici poate fi indusă și de iritația digestivă (ingestie de toxine, afecțiuni inflamatorii gastrointestinale etc.).

Prin blocarea acestor receptori se combate voma din intoxicații medicamentoase, uremie, gastroenterite, boala actinică, tratament cu citostatice etc.

Benzamidele

Metoclopramida (Cerucal®) posedă efect antiemetic și prokinetic puternic (amplifică tonusul și motilitatea tubului digestiv). Blochează receptorii dopaminergici D_2 din zona chemoreceptoare a centrului vomei. În doze mari metoclopramida blochează și receptorii histaminergici H_1, potențându-se astfel efectul antiemetic al medicamentului (tab. 60).

La nivel digestiv, mecanismul de acțiune constă în stimularea eliberării de acetilcolină la nivelul plexurilor nervoase din peretele gastroduodenal, intervenind în reglarea tranzitului transpiloric.

Pot fi utilizate în vărsăturile cauzate de chimioterapie sau în cele induse de stază gastrică, diskinezii pilorice.

Tulburările extrapiramidale, secundare blocării receptorilor D_2, sunt mai reduse decât la celelalte tipuri de blocante ale receptorilor dipaminergici.

Fenotiazinele, utilizate ca neuroleptice, prezintă în doze uzuale efect antiemetic și prokinetic. *Tietilperazina* este un preparat antiemetic specific. Spre deosebire de alte neuroleptice, nu exercită efect sedativ exprimat și doar moderat potențează

efectul analgezicelor şi hipnoticelor. De regulă, nu provoacă dereglări extrapiramidale. Manifestă efect antivomitiv mai marcat, comparativ cu alte neuroleptice. Se utilizează cu scopul profilaxiei şi tratamentului vomei, survenite în cazul excitaţiei zonei chemoreceptoare (utilizarea chimeoterapicelor, tratament iradiant, sarcină), excitaţiei aparatului vestibular (cinetoze) şi receptorilor mucoasei gastrice (gastrite, ulcer gastroduodenal).

Reacţii adverse. Uneori pot surveni: somnolenţă, xerostomie, rareori – hipotensiune posturală.

Contraindicaţii. Deprimarea severă a SNC în caz de stare comatoasă.

Butirofenonele aparţinând, de asemenea, neurolepticelor, sunt eficiente în vărsăturile induse de chimioterapice. Din această clasă fac parte haloperidolul şi droperidolul. Similar altor preparate neuroleptice, ele pot genera hipotensiune, sedare şi tulburări extrapiramidale.

Blocanţi ai receptorilor serotoninergici (5-HT$_3$)

Sunt utilizaţi ondansetronul, granisetronul şi tropisetronul.

Receptorii pentru serotonină (5-Hidroxitriptamina) de tip 5-HT$_3$ sunt implicaţi în transmiterea impulsurilor emetogene provenite de la nivelul gastrointestinal, zonei chemoreceptoare către zona efectoare a centrului vomei. Medicamentele cu capacitatea de a bloca aceşti receptori reprezintă medicaţia de elecţie în tratamentul vomei induse de chimioterapice, efectul antivomitiv fiind exprimat.

Efectele adverse ale grupei date de preparate sunt minore şi se reduc la cefalee, somnolenţă, constipaţie.

Anestezicele locale

Prin acţiunea anestezică locală (veze mecanismul anestezicelor locale) micşorează iritarea mucoasei tubului digestiv. Se utilizează în vome determinate de iritarea mucoasei.

Benzodiazepinele

Manifestă acţiune sedativă şi anxiolitică care sunt responsabile de un efect antiemetic nespecific. Se administrează pentru profilaxia greţurilor şi vomei, de asemenea, în asociere cu metoclopramida în reducerea riscului toxic.

Canabinoidele (derivaţii de marijuană)

Acţiunea canabinoidelor se realizează la nivelul zonei declanşatoare a centrului vomei din bulb (blocarea acestora). Se indică în voma produsă de citostatice.

Preparatele vegetale

Favorizează eliminarea gazelor din intestin. Se utilizează în greaţă şi vomă determinate de meteorism.

Emeticele

Emeticele reprezintă o clasă de medicamente care induc voma. Sunt utilizate pentru evacuarea rapidă din stomac a unor substanţe toxice, utilizate accidental sau voluntar.

Administrarea lor este contraindicată dacă:

- pacientul a consumat substanțe intens corozive (baze și acizi puternici), ce pot provoca perforații gastroesofagiene;
- pacienții se află în comă sau stupor, existând posibilitatea aspirației conținutului gastric;
- pacientul a utilizat un excitant nervos, asocierea vomei putând induce convulsii;
- persoanele suportă ulcer gastroduodenal.

Clasificarea emeticelor:

1. **Preparate cu acțiune centrală,** stimulează receptorii dopaminergici din zona chemoreceptoare – apomorfina clorhidrat.
2. **Preparate cu acțiune reflectoare,** excită receptorii stomacului și provoacă vomă reflectorie – sulfat de cupru, sulfat de zinc.
3. **Preparate cu acțiune mixtă,** manifestă și acțiune reflectoare și centrală – alcaloizi de termopsis și ipecă.

Apomorfina reprezintă un derivat de morfină care activează, de asemenea, zona chemoreceptoare declanșatoare a centrului vomei prin stimularea receptorilor dopaminici D_2. Este utilizată rar ca urmare a depresiei respiratorii pe care o generează. Deprimarea centrului respirator din intoxicația cu apomorfină beneficiază, ca și în cazul morfinei, de terapie cu nalorfină (tab. 60).

Indicații. Intoxicația acută cu substanțe chimice când nu este posibilă spălătura gastrică. Tratamentul alcoolismului (apariția reflexului condiționat negativ la utilizarea alcoolului).

Ipeca este un alcaloid extras din Ipecacuană, care acționează ca emetic prin mecanism de acțiune reflector (iritația mucoasei gastroduodenale) și prin acțiune centrală (stimularea chemoreceptorilor din centrul vomei). Se administrează preponderent în consumul de substanțe toxice în pediatrie. Toxicitatea substanței este mare, fiind posibilă cardiomiopatia, fibrilația ventriculară și chiar decesul.

Medicamentele prochinetice

Metoclopramida, domperidona, cisaprida, sulpiridul sunt substanțe ce stimulează motilitatea gastroduodenală prin mecanism dopaminoblocant sau colinomimetic și înlătură sau ameliorează așa simptome ca: disconfortul epigasric, pirozisul, greața, voma, refluxul esofagian, senzația de dispnee și durere retrosternală.

Exercită antagonism cu D_2-receptorii din SNC și tractul gastrointestinal. De asemenea, produc stimulare colinergică (posibil prin favorizarea eliberării din neuroni a acetilcolinei și creșterii reactivității la ea).

Efecte:

- stimulează motilitatea stomacului și intestinului subțire;
- cresc tonusul sfincterului inferior al esofagului și pilorului;
- împiedică relaxarea porțiunii superioare a stomacului și stimulează contracțiile antrale cu accelerarea golirii stomacului;
- stimulează motilitatea colonului (cisaprida);
- posedă efect antivomitiv (metoclopramida, sulpiridul, domperidona);

- sulpiridul mai provoacă efect neuroleptic, vasodilatator şi reparant (ameliorează circulaţia în organele cavităţii abdominale).

Indicaţii:

- esofagita de reflux;
- hipomotilitatea gastrică de diferită geneză (neuropatie diabetică, anorexie nervoasă, aclorhidrie, intervenţii chirurgicale etc.);
- dischineziile digestive şi ale căilor biliare;
- vomă de diferită geneză (pe fundalul toxemiei, iradierii, dereglării dietei, administrării preparatelor în cercetări radiologice, endoscopii etc.);
- în cadrul unor procedee diagnostice (intubarea duodenului, examenul radiologic gastrointestinal);
- tratamentul compex al ulcerului gastric şi duodenal (sulpiridul);
- constipaţie cronică idiopatică şi pentru combaterea hipomotilităţii colonului la bolnavii cu leziuni medulare.

Efectele adverse:

- somnolenţă, nervozitate, cefalee, insomnii (metoclopramidă, mai rar domperidonă, sulpirid), stare depresivă;

- dereglări extrapiramidale (îndeosebi pentru metoclopramidă şi sulpirid);

- amenoree, galactoree, ginecomastie (metoclopramidă, domperidonă şi sulpirid);

- diaree şi dureri abdominale.

8.5. Colereticele şi colecistochineticele

Colereticele reprezintă o clasă de medicamente care cresc cantitatea de bilă secretată de ficat.

În funcţie de origine, colereticele se pot împărţi în:

A. Colereticele propriu-zise

1. Conţin acizi biliari sau bilă nativă:

a) acizi biliari primari: acid chenodezoxicolic;

b) acizi biliari secundari: acid dezoxicolic, acid litocolic;

c) acizi biliari de semisinteză: acid dehidrocolic.

2. Preparate sintetice: osalmid, ciсvalon, hidroximetilnicotinamidă (nicodină), fenobarbital, salicilat de sodiu.

3. Preparate vegetale:

- extracte din mentă, păpădie, salvie, pojarniţă, coada-şoarecelui, gălbenele, mătase de porumb, coriandru, brusture, pelin, muşeţel, imortelă etc.).

4. Preparate combinate: colagog, colagol, colaflux, allocol, colenzim, febicol.

B. Hidrocolereticele:

- salicilaţii;
- preparatele de odolean;
- apele minerale (Esentuku 4 şi 17, Naftusea, Smirnovskaia, Sloveanskaia etc.).

Preparatele acizilor biliari şi sărurilor biliare administrate ca medicamente sunt secretate biliar cu creşterea presiunii osmotice şi filtrarea ulterioară a apei şi

a electroliților. Ca rezultat se mărește volumul și fluxul bilei, manifestând un efect preponderent hidrocoleretic. Asigură procesele de digestie prin micșorarea tensiunii superficiale cu menținerea colesterolului în soluție și emulsionarea grăsimilor. Favorizează absorbția intestinală prin pinocitoza grăsimilor, acizilor grași cu catenă lungă, colesterolului, vitaminelor liposolubile. Posedă efect bacteriostatic.

Indicații:

A. Ca preparate de substituție în: fistule biliare; rezecții de ileon sau afecțiuni ale acestuia; colestaza hepatică sau extrahepatică; pancreatite cronice și colite cronice cu constipație.

B. În calitate de coleretice: pentru combaterea stazei biliare; drenarea bilei după intervenții chirurgicale asupra veziculei biliare; spălarea căilor biliare în scopul eliminării nisipului sau calculilor de dimensiuni mici; profilaxia infecției biliare; examenul radiologic al vezicii și căilor biliare.

Efecte adverse:

- dereglări ale scaunului, mai frecvent diaree;
- dezvoltarea gastritei, ulcerului, esofagitei de reflux;
- mobilizarea calculilor cu dezvoltarea colicii biliare;
- creșterea nivelului transaminazelor;
- hipertensiune cu bradicardie și alte manifestări colinergice la administrarea i/v (posibil, datorită acțiunii anticolinesterazice).

Contraindicații:

- perioada acută a colecistitei;
- colangită;
- hepatită acută, pancreatită acută;
- obturarea căilor biliare, colica biliară;
- acutizarea ulcerului gastric și duodenal;
- boli intestinale acute;
- afecțiuni renale grave;
- sarcină.

Coleretícele sintetice sporesc formarea bilei în celulele hepatice. *Acidul dehidrocolic* și *Collenzima*[R] stimulează marcat secreția biliară și sunt indicați în tratamentul de substituție (tab. 60).

Allocolul intensifică nu numai funcția secretoare a ficatului, dar și activitatea secretoare și motorie a tractului gastrointestinal, diminuează procesele de fermentație și de supurație.

Osalmida contribuie atât la formarea, cât și la eliminarea bilei. Exercită, de asemenea, efect spasmolitic și hipolipemiant. În administrare îndelungată manifestă și efect purgativ.

Hidroximetilnicotinamida (Nicodina) produce efect coleretic și, totodată, manifestă acțiune bacteriostatică și bactericidă, ca urmare a desprinderii porțiunii formaldehide a preparatului. Un alt component al preparatului (nicotinamida) posedă proprietățile vitaminei PP și exercită influență pozitivă asupra funcției hepatice (tab. 60).

Indicațiile principale ale coleretícelor sunt hepatitele cronice, colangitele și colecistitele cronice.

Acțiune coleretică prezintă și unele plante medicinale: florile de imortelă, mătasea de porumb, rostopasca, terpenele etc. Mecanismul de acțiune se bazează pe prezența de uleiuri eterice, flavonoide, rășini, fitostereni etc. care cresc gradientul osmotic dintre bilă și sânge cu intensificarea filtrației apei și electroliților în căile biliare. Stimulează receptorii mucoasei intestinului subțire cu activarea sistemului autocrin de reglare și de formare a bilei. Influențează nemijlocit asupra funcției secretorii a hepatocitelor cu creșterea formării bilei.

Indicații: colecistite cronice, colangite, hepatocolecistite, dischinezii biliare.

Apele minerale acționează ca hidrocoleretice. Odată ajunse în ficat, sunt secretate în bilă din canaliculele biliare și datorită unei acțiuni osmotice mențin un conținut superior de apă în secreția biliară. Efectul hidrocoleretic este utilizat în scopul spălării căilor biliare când acestea conțin nisip sau calculi de dimensiuni reduse sau pot fi utilizați pentru drenarea bilei după intervenții chirurgicale pe vezica biliară.

Colecistochineticele

Colecistochineticele reprezintă o clasă de medicamente ce cresc tonusul și peristaltismul vezicii biliare și a canalelor biliare și relaxează în același timp sfincterul Oddi, favorizând drenajul bilei. Diminuează astfel staza biliară și, implicit, riscul calculozei și al infecției.

Clasificarea colecistochineticelor:

1. Sulfatul de magneziu.
2. Preparate osmotic active: xilit, sorbit, manit.
3. Preparate vegetale:
- extracte din gălbenele, păpădie, traista-ciobanului, chimen etc.
4. Colecistochinina.
5. Produsele alimentare:
- ulei de măsline și floarea-soarelui,
- gălbenușul de ou,
- smântâna,
- peptonele.

Magneziul sulfat nu influențează contractilitatea căilor biliare, dar relaxează sfincterul Oddi, favorizând evacuarea bilei. Este folosit în timpul tubajului duodenal, pentru explorarea secreției biliare.

Xilitul, sorbitul, manitul stimulează eliberarea colecistochininei cu contracția veziculei biliare și eliberarea bilei în duoden. Mai exercită și efect laxativ-purgativ. Se utilizează preponderent pentru efectuarea sondajului orb.

Colecistochinina este un preparat hormonal care administrat i/v provoacă un efect rapid și intens, dar de scurtă durată de eliberare a colecistului. Este utilizată, de regulă, în timpul examenului radiologic cu substanță de contrast.

O serie de produse vegetale și animale, cum ar fi uleiul de floarea-soarelui, de măsline, gălbenușul de ou, ciocolata etc. prezintă efect colecistochinetic.

Odată ajunse în intestin, acestea induc eliberarea de colecistochinină, care va determina stimularea contracțiilor căilor biliare. Se folosesc în tratamentul dispepsi-

ilor prin hipotonii sau hipokinezii biliare, în cazul lipsei calculilor în vezica biliară sau în calculi de dimensiuni reduse.

Colelitoliticele

Acidul chenodezoxicolic este administrat *per os* pentru dizolvarea calculilor biliari de colesterol. Efectul terapeutic este secundar reducerii activității HMG-CoA reductazei, care produce scăderea sintezei hepatice a colesterolului.

Indicații. Tratamentul inițial al litiazei biliare dacă calculii sunt necalcificați și mai mici de 6 mm; după litotripsia extracorporală pentru dizolvarea fragmentelor mici și celor recurenți după orice metodă nechirurgicală.

Efecte adverse. Diaree (40% la doze 750 mg/zi) care cedează la reducerea dozei; creșterea reversibilă a transminazelor (30%); hepatotoxicitate ca urmare a transformării în acid litocolic.

Acidul ursodezoxicolic scade rapid și marcat secreția colesterolului în bilă și stabilizează membrana canaliculară a hepatocitelor. Se utilizează în bolile hepatice cu colestază, îndeosebi în ciroza biliară primară și colangita sclerozantă primară, în litiaza biliară.

Efecte adverse. Înmuierea scaunului; creșterea enzimelor hepatice.

8.6. Hepatoprotectoarele

Hepatoprotectoarele sunt preparatele care, indiferent de mecanismul de acțiune, au capacitatea de a amplifica activitatea funcțională a hepatocitelor, de a sintetiza, detoxica, elimina diferite produse biologice.

Efectul hepatoprotector este realizat, într-o măsură oarecare, de către diverse substanțe farmacologice ce ameliorează procesele metabolice din organism, inclusiv vitaminele, remediile care deprimă oxidarea peroxidică a lipidelor și care posedă activitate antihipoxică.

Clasificarea hepatoprotectoarelor în funcție de apartenența de grup:

1. *Flavonoide:* silimarină, silibor, catergen, hepabene.
2. *Preparate vitaminice:* vitaminele grupei B, rutină, inozitol, colină.
3. *Predecesorii acizilor nucleici:* acid orotic, inozină.
4. *Preparate ale aminoacizilor:* metionină, triptofan, arginină.
5. *Preparate de origine vegetală:* Liv-52, hepaliv, valiliv.
6. *Preparate extrase din ficatul animalelor:* vitogepat, sirepar, hepatoscan.
7. *Preparate ce conțin analogi ai substanțelor endogene:* trofopar, ademetionină.
8. *Preparate ce conțin fosfolipide:* essențiale, fosfolip, lipostabil.
9. *Preparate cu proprietăți detoxicante:* citrulină, acidul aspartic, acidul glutamic.
10. *Preparate combinate:* hepasteril A, hepasteril B.
11. *Diverse:* flumecinol, lactuloză, neomicină, ornicetil, acid lipoic, lipamidă, tiozalidină.

Clasificarea hepatoprotectoarelor în funcţie de mecanismul de acţiune

Mecanismul de acţiune	*Preparatele*
1. Fixarea radicalilor liberi şi inhibiţia peroxidării lipidelor	- Silibinină - Silimarină - Hepabene - Essenţiale - Fosfolip - Catergen
2. Donatori sau contribuie la sinteza grupelor metil	- Ademetionină - Colină - Cianocobalamină - Acidul folic
3. Predecesori sau donatori de grupe tiolice	- Ademetionină - Tiazolidină - Acidul lipoic - Lipamidă
4. Restabilirea integrităţii structurale a membranelor hepatocitelor	- Trofopar - Ademetionină - Essenţiale - Fosfolip - Inozitol - Metionină
5. Inhibiţia sintezei prostaglandinelor şi colagenului	- Silibinină - Catergen
6. Activarea sintezei acizilor nucleici şi proteinelor, fosfolipidelor	- Acidul orotic - Silibinină - Hepabene
7. Inhibiţia enzimelor microzomiale hepatice	- Catergen
8. Inducţia enzimelor microzomiale hepatice	- Flumecinol - Zixorină

Silimarina prezintă un bioflavonoid izolat din seminţele de armurariu *Silybum marianum*. Este considerat hepatoprotector, deoarece stabilizează membranele hepatocitelor, normalizează structura şi metabolismul hepatic: stimulează sinteza proteinelor, manifestă activitate antioxidantă, normalizează metabolismul fosfolipidelor. Silimarina previne degenerarea lipoică a hepatocitelor (tab. 60).

Indicaţii. Hepatitele acute şi cronice, steatoza şi ciroza hepatică, distrofiile hepatice toxico-metabolice.

Efecte adverse. Agravarea dereglărilor vestibulare preexistente, tulburări dispeptice, alopecie la persoanele predispuse. Simptomele dispar la suspendarea tratamentului.

Liv-52 este un preparat complex, obţinut din sucurile şi decocturile unui şir de plante. Se utilizează pentru ameliorarea funcţiei hepatice în caz de hepatite infecţioase şi toxice, hepatită cronică ş. a. Preparatul, de asemenea, sporeşte apetitul, îmbunătăţeşte digestia, favorizează eliminarea gazelor din intestin (acţiune antiflatulentă) şi intensifică diureza.

Sireparul prezintă hidrolizat de ficat standardizat după cianocobalamină. Stimulează regenerarea țesutului hepatic datorită efectului lipotrop. Manifestă efect detoxifiant în intoxicații.

Indicații. Hepatită subacută și cronică, ciroză hepatică, lipodistrofie hepatică, afecțiunile degenerative și toxice ale ficatului.

Efecte adverse. Înroșirea feței, senzație de căldură, dureri abdominale, reacții alergice.

Essențiale. Principiul activ al preparatului îl constituie fosfolipidele esențiale, necesare pentru construcția și funcționarea obișnuită a membranelor celulare și a organitelor hepatocitelor. Inhibă formarea țesutului conjunctiv, stimulează metabolismul lipidic, proteic și funcția detoxicantă a ficatului. Vitaminele din componența preparatului intră în compoziția coenzimelor participante la diverse procese metabolice (tab. 60).

Indicații. Lipodistrofia hepatică, hepatitele acute și cronice, ciroza hepatică, coma hepatică, afecțiunile hepatice medicamentoase și alcoolice.

Flumecinolul (Zixorin®) induce activitatea fermentativă a microzomilor hepatici, amplifică generarea glucuronizilor, favorizează eliminarea metaboliților endo- și exogeni din organism, sporește eliminarea bilei.

Indicații. Hiperbilirubinemie funcțională la persoanele cu afecțiuni hepatice cronice difuze.

Reacții adverse. Nauzee, intoleranță individuală.

Acidul orotic este precursor al tiaminei și uracilului. Intervine în sinteza nucleotidelor pirimidinice.

Medicamente lipotrope (*vitaminele grupei B; rutină, metionină, colină, acid lipoic, lipamid, lipostabil*) combat steatoza hepatică, favorizează sinteza și transportul fosfolipidelor, ușurează metabolizarea grăsimilor împiedicând acumularea acestora în ficat și previn degenerescența și disfuncționalitățile hepatice.

Aspartatul de arginină (Sorgenor) aparține grupei de medicamente lipotrope utilizate pentru terapia ficatului. Este un protector hepatic indicat ca supliment în cazul stărilor de oboseală.

8.7. Preparatele utilizate în dereglarea funcției excretorii a pancreasului

Pancreasul exocrin secretă zilnic aproximativ 1000 ml de suc pancreatic care conține enzime digestive: lipază (hidrolizează lipidele în acizi grași și glicerină), tripsină (scindează proteinele în aminoacizi) și amilază (scindează polizaharidele în monozaharide) (tab. 59).

Clasificarea preparatelor cu influență asupra funcției excretorii a pancreasului

1. Remedii care stimulează secreția pancreasului: secretină, colecistochinină.

2. Preparate care se utilizează în tratamentul de substituție al insuficienței funcției excretorii a pancreasului:

A. Monocomponente (conțin numai pancreatină)

1. Doze mici de pancreatină:

- Pancreatină
- Pancitrat
- Prolipază
- Orază
- Somilază
- Pancreon
- Pangrol
- Triferment
- Mezim-forte
- Licriază

2. *Doze majore de pancreatină:*
- Solizim
- Pancrelipază
- Creon

B. Combinate
- pancreatină + extract de bilă + hemiceluloză: digestal, festal, panstal, mezim, rustal, tagestal, enzistal, ipental.
- pancreatină + extract de bilă + extract din mucoasa gastrică: panzinorm forte.
- pancreatină + extract de bilă + extract din plante: nutrizim, pancurmen.
- pancreatină + acizi biliari + extract din plante + antimicrobian: mexază.
- pancreatină + substanțe adsorbante: pancreoflat.

Preparatele care inhibă secreția pancreasului (inhibitorii enzimelor proteolitice): aprotinină (Contrical, Trasilol), acid aminocaproic.

Prima grupă de preparate, care sporește secreția pancreasului (secretina și colecistochinina), se utilizează doar cu scop diagnostic.

În lipsa unei secreții pancreatice corespunzătoare, digestia alimentelor ingerate este deficitară, înregistrânduse diareea pancreatogenă cu steatoree (prin deficit de lipază) și creatoree (fibrele musculare fiind incomplet digerate în lipsa tripsinei). Deficitul de amilază este suplinit de amilaza salivară, sucul intestinal și de flora bacteriană intestinală.

Reprezentantul principal al preparatelor utilizate în tratamentul de substituție al insuficienței secretorii pancreatice este *pancreatina*. Este un amestec de amilază, lipază și tripsină extras din pancreasul porcin sau bovin. Contribuie la digestia glucidelor, protidelor și lipidelor. Dezavantajul pancreatinei constă în inactivarea ei de către sucul gastric, din care cauză se livrează în forme medicamentoase enterosolubile.

Indicații. Se utilizează în insuficiența secretorie exocrină a pancreasului (pancreatita cronică), bolile inflamatorii cronice ale stomacului, duodenului sau vezicii biliare, dispepsie, flatulență.

Alte preparate, folosite în tratamentul de substituție al insuficienței funcției secretorii a pancreasului, sunt: *Festalul*[R], *Digestalul*[R], *Mezimul forte*[R] ș. a. Ele conțin toate enzimele sucului pancreatic și bilă, necesară pentru emulgarea grăsimilor și activarea lipazelor.

Se livrează sub formă de comprimate sau drajeuri, care se administrează cu 5-10 minute înainte de luarea mesei. Preparatele nominalizate sunt similare după activitate și pot fi substituite între ele.

Indicații. Pancreatită cronică, enterocolită.

Pancreatina exercită acţiune lipolitică, amilolitică, proteolitică cu ameliorarea digestiei şi asimilării, de asemenea înlătură flatulenţa. Stabilizează greutatea bolnavului; înlătură diareea şi steatoreea. Este mai efectivă când se foloseşte profilactic în excese alimentare, ce pot determina diareea şi alte tulburări digestive (tab. 60).

Eficacitatea este limitată de inactivarea enzimelor la pH-ul acid al stomacului şi insuficienţa de bicarbonat în hipofuncţia pancreatică.

Panzinormul (tab. 60) prezintă un preparat enzimatic care reglează digestia gastrică şi intestinală. În stratul extern al comprimatelor sau drajeurilor se conţine extractul mucoasei gastrice, iar în nucleul acidorezistent – pancreatină şi bilă. Panzinormul se administrează cu 10-15 minute înainte de luarea mesei. În acest caz stratul extern se descompune în stomac, astfel asigurând scindarea proteinelor, pe când nucleul acidorezistent se descompune în duoden cu asigurarea digestiei în el. În cazul lipsei acidului clorhidric în stomac (ahilie), panzinormul se va asocia cu acidul clorhidric.

Pentru tratamentul pancreatitei acute, survenite ca rezultat al autodigestiei pancreasului prin enzime proprii în cadrul obstrucţiei ductului, traumă sau infecţie, se utilizează inhibitorii enzimelor proteolitice: *aprotinină, acid aminocaproic*. Aceste preparate conţin proteine capabile să se conjuge cu tripsina şi alte proteaze şi astfel să deprime activitatea lor. Se administrează intravenos în jet sau în perfuzii. Activitatea preparatelor se exprimă în UA, ceea ce caracterizează activitatea antiproteazică.

Aprotinina este un inhibitor al proteinazei. Acţionează ca inhibitor pentru tripsina umană, plasmină, calicreina plasmatică şi calicreina tisulară. (tab. 60)

Indicaţii. Tratamentul şi profilaxia tulburărilor în care este necesară inhibarea enzimelor proteolitice. Hemoragia prin hiperfibrinoliza apărută posttraumatic şi postoperator. Complicaţii în terapia trombolitică (streptochinaza, urochinaza, alteplaza).

Reactii adverse. Sunt posibile reacţii anafilactice şi anafilactoide.

Tabelul 59

Indicaţiile şi principiile de selecţie şi utilizare a preparatelor enzimelor pancreatice

Indicaţiile	*Principiile de elecţie şi utilizare*
Pancreatita cronică	Preparatele ce conţin pancreatină (tripsină, amilază, lipază) şi vor fi evitate cele ce conţin extract de bilă şi din mucoasa gastrică. Dozele vor depinde de gradul insuficienţei pancreatice şi conţinutul de lipază în preparat. Durata utilizării poate constitui de la câteva săptămâni (2-6) până la folosirea sistematică pentru combaterea malabsorbţiei şi durerilor persistente
Gastrite hipo- şi anacide, ahilie	Preparate enzimatice ce conţin pancreatină şi extract din mucoasa gastracă sau asociere cu preparate ce conţin pepsină (panzinorm forte)
Enterita cronică. Hepatite şi hepatocolecistite	Preparate enzimatice ce conţin pancreatină şi extract de bilă.

Continuare tabelul 59

Meteorism	Preparate ce conțin pancreatină și substanțe adsorbante (pancreoflat)
Pregătirea pentru examenul radiologic și ultrasonografie	Preparate ce conțin pancreatină și substanțe adsorbante (pancreoflat)
Abuzuri alimentare sau alimentație incorectă	Preparate enzimatice ce ameliorează digestia în cure scurte sau sporadice până la ameliorarea manifestărilor
Diareea de origine neinfecțioasă	Preparate de substituție enzimatică (ameliorează absorbția și digestia) și cele ce înlătură disbalanța microbiană

Tabelul 60

Preparatele emetice și antiemetice, coleretice și colecistochinetice, hepatoprotectoare și cu influență asupra funcției excretorii a pancreasului

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Metoclopramida *Metoclopramidum*	Comprimate, 0,01g Fiole, sol. 0,5%-2 ml	Peroral, câte 0,01 g; intramuscular sau intravenos, câte 0,01g (sol. 0,5%-2 ml)
2.	Etaperazină *Aethaperazinum*	Comprimate, 0,004 g; 0,006 g; 0,01g	Peroral, câte 0,004-0,01g
3.	Apomorfină clorhidrat *Apomorphini hydrochloridum*	Fiole, sol. 1%-1 ml	Subcutanat, câte 0,002-0,03 g (0,2-0,3 ml)
4.	Comprimate "Collenzim" *Tabulettae "Chollenzymum"*	Comprimate oficinale	Peroral, câte 1 comprimat
5.	Colosas *Cholosasum*	Flacon, 300 ml	Peroral, câte 1 linguriță de ceai
6.	Oxafenamid *Oxaphenamidum*	Comprimate, 0,25 g	Peroral, câte 0,25-0,5 g de 2-3 ori pe zi
7.	Nicodina *Nicodinum*	Comprimate, 0,5 g	Peroral, câte 0,5-1,0 g (1-2 comprimate) de 2-3 ori pe zi.
8.	Silimarină *Silymarinum*	Drajeuri	Peroral, câte 1-2 drajeuri de 2-3 ori pe zi
9.	Legalon *Legalonum*	Drajeuri oficinale, Capsule oficinale, Suspensie oficinală.	Peroral, câte o capsulă sau 1-2 drajeuri; suspensia – câte 1 lingură de desert (10 ml) peroral
10.	Ondansetron *Ondansetronum*	Comprimate, 0,004, 0,008 g; fiole, sol. 0,2%-2 ml	Câte 1 g de 2-3 ori pe zi Intravenos, conținutul se dizolvă cu 50-100 ml sol. NaCl
11.	Essentiale *Essentiale*	Capsule, Fiole, 5 ml	Peroral, câte 2 capsule Intravenos (în perfuzie), câte 2-4 fiole

12.	Caterghen *Caterghenum*	Comprimate, 0,5 g	Peroral, câte 1 comprimat (0,5 g)
13.	Pancreatină *Pancreatinum*	Pulbere Comprimate 0,5 g	Peroral, câte 0,5-1,0 g
14.	Panzinorm forte *Panzinormum forte*	Drajeuri	Peroral, câte 1 drajeu în timpul mesei
15.	Festal *Festalum*	Drajeuri	Peroral, câte 1-2-3 drajeuri în timpul sau îndată după luarea mesei
16.	Mezim forte *Mezymum forte*	Drajeuri	Peroral, câte 1 drajeu înainte sau în timpul mesei
17.	Aprotinină *Aprotininum*	Flacon, 100000 UIK/ 10 ml	Perfuzie intravenoasă, inițial 500000 UIK, apoi 300000-5000000 UIK pe zi

8.8. Laxativele și purgativele

Reprezintă o clasă de medicamente ce stimulează tranzitul intestinal, contribuind la apariția unor scaune moi și oformate, în cazul laxativelor, sau a unor scaune lichide sau semilichide și neoformate, în cazul purgativelor (tab. 61).

Sunt folosite pentru combaterea constipației, pentru accelerarea eliminării conținutului intestinal în cazul ingestiei de substanțe toxice și pentru evacuarea tubului digestiv în vederea intervențiilor chirurgicale sau a examenelor radiologice.

Clasificarea

Preparate care acționează pe traiectul întregului intestin (purgative saline): sulfatul de magneziu, sulfatul de sodiu, fosfatul de sodiu, tartratul de sodiu și de potasiu, sarea carlovară, sarea morșin, substanțele osmotic active (sorbit, xilit), lactuloză (Portalac[R]), macrogol (Forlax[R]).

Purgativele iritante sau de contact

1. Preparate care acționează preponderent în intestinul subțire (purgative iritante) – ulei de ricin.

2. Preparate care acționează preponderent în intestinul gros:

A. Preparate ce conțin antraglicozide: extract de crușin, revent, preparate din senade (Regulax[R], Senadexină[R], Senasida A+ B);

B. Purgative sintetice: fenolftaleină, oxifensatină (Izafenină[R]), bisacodil, picosulfat de sodiu (Guttalax[R]).

3. Laxative de volum: varză-de-mare (Laminarid[R]), semințele de *Plantago*, semințele de in, metilceluloza și carboximetilceluloza de sodiu, agarul sau geloza, gelatina, produsele alimentare: pâinea integrală, mămăliga de mălai necernut; legumele (varza, morcovul, sfecla, castraveții, dovleceii, ridichea, soia, fasolele, ovăzul, mazărea); fructele (prunele, smochinele, nucile, fructele uscate etc.).

4. Laxative lubrefiante (emoliente) – ulei de vaselină, supozitoare de glicerină, docusatul de sodiu, lactuloza, uleiul de parafină, uleiurile vegetale (de floarea-soarelui, măsline, soia, mindal, grăsimea de pește etc.).

5. Laxativele de uz rectal: glicerolul, fosfatul de sodiu, docusatul de sodiu,

lactatul de calciu și fier, bisocarbidul, bicarbonatul de sodiu, sucuri sau infuzii din plante medicinale (gălbenele, pojarniță, mușețel, urzică, tei etc.), săpunul.

Purgativele saline

O serie de săruri hidrosolubile, neabsorbabile (*magneziul sulfat, natriul sulfat, lactuloza)* rețin prin mecanism osmotic o cantitate suplimentară de apă în intestin, crescând volumul conținutului intestinal, cu distensia peretului digestiv. Această destindere va induce excitarea plexurilor nervoase intramurale cu accelerarea peristaltismului și, implicit, a tranzitului intestinal. Mai mult de atât, datorită creșterii conținutului de apă, are loc și scăderea marcată a consistenței scaunului, cu facilitarea evacuării acestuia. Efectul purgativ este puternic, cauzând apariția unor scaune semilichide timp de 2-6 ore de la administrare.

Purgativele saline sunt folosite în pregătirea tubului digestiv pentru intervenții chirurgicale și examinări radiologice sau în constipațiile acute și intoxicații cu substanțe chimice.

Reacții adverse. Greață, vomă, dureri cu caracter de colici (ca urmare a acțiunii iritante); deshidratare, îndeosebi la administrarea repetată și/sau a soluțiilor concentrate; un șir de efecte sistemice, datorită absorbției (ionilor de sodiu, ce pot fi periculoase la bolnavii cu insuficiență cardiacă, precum și hipokaliemie cu consecințele respective); absorbția ionilor de magneziu, deși limitată, poate fi cauzată de inhibiția SNC, transmisiei neuromusculare, activității cordului.

Contraindicații. Enterocolite, colecistite calculoase, copii până la un an.

Purgativele iritante

Această clasă de medicamente irită mucoasa preponderent a intestinului subțire, excitând plexurile nervoase submucoase, cu accelerarea peristaltismului și, deci, a tranzitului.

De asemenea, ele determină un proces exsudativ de la perete către lumen, care concomitent cu reducerea absorbției de apă și electroliți la nivelul mucoasei iritate va induce creșterea volumului conținutului intestinal, ceea ce stimulează peristaltismul.

Reprezentantul principal al acestei clase este *uleiul de ricin*. În duoden, sub influența lipazei, din uleiul de ricin se formează acidul ricinolic, care irită mucoasa intestinului subțire.

Indicații. Constipații acute, reluarea tranzitului intestinal postoperator.

Contraindicații. Sarcină, intoxicații cu toxine liposolubile.

Preparate ce conțin antraglicozide

Preparatele, care conțin antraglicozide (*extractul de crușin, reventul, senozidele*), acționează preponderent la nivelul intestinului gros și se utilizează în constipațiile cronice.

Antrachinonele, în mediul alcalin, sub influența enzimelor digestive și bacteriene, se scindează cu formarea antrachinonelor – emodinei, acidului crizofanic, reinei. Acestea se eliberează în intestinul gros cu excitarea receptorilor colonului și accelerarea pasajului intestinal.

La antrachinone efectul se dezvoltă peste 5-10 ore cu 1-2 scaune moi sau semilichide. La administrarea repetată se dezvoltă toleranța, ceea ce necesită creșterea dozei, însă sunt posibile și reacții adverse, inclusiv efect paradoxal.

Indicații. În situațiile ce necesită evacuarea rapidă a intestinului:

- pregătirea pentru examenul radiologic, endoscopic;
- pregătirea pentru intervențiile chirurgicale.

În cazuri excepționale de constipație cronică funcțională, refractară la măsurile igieno-proflactice, se asociază la laxativele de volum și lubrefiante.

Uneori pot fi utilizate în constipații hipotone (după intervenții chirurgicale, nașteri, la bătrâni).

Reacții adverse. Toleranța și colita atrofică cu constipație cronică, persistența la administrarea repetată; melonoza colonului – o culoare brun inchisă cauzată de acumularea macrofagilor pigmentați; hepatotoxicitate; colorarea sudorației, urinei și laptelui în culoare galbenă, la reacția acidă, și roșie, la cea alcalină.

Purgativele sintetice

În constipațiile cronice se utilizează, de asemenea, purgativele sintetice – fenolftaleina și bisacodilul. Ele irită mucoasa intestinului gros, efectul fiind însă slab, de tip laxativ, și au proprietăți asemănătoare antraglicozidelor. Inhibă activitatea Na^+, K^+, ATP-azei mucoasei intestinului gros, dereglând absorbția apei și electroliților, stimulează sinteza prostaglandinelor E_1.

Picosulfatul de sodiu – reduce absorbția apei și electroliților cu creșterea peristaltismului. Efectul se dezvoltă peste 4-8 ore de la administrarea orală, iar după cea rectală peste 20-60 de min. Ca urmare a absorbției parțiale și circulației entero-hepatice, efectul se poate menține 2-4 zile (îndeosebi la fenolftaleină). La picosulfat efectul se dezvoltă peste 10-12 ore.

Bisacodilul exercită efect purgativ datorită sporirii producției de mucus în intestinul gros, accelerării și amplificării peristaltismului.

Indicații. Constipații cronice și înainte de examinările diagnostice.

Reacții adverse. Hipokaliemie; reacții alergice grave (de la erupții la șoc anafilactic); colici intestinale; tahicardie, colaps; hepato – și nefrotoxicitate; colorarea urinei și fecalelor în roșu, dacă reacția acestora este alcalină; rar sindromul lupoid. La utilizarea picosulfatului de sodiu e posibilă diareea.

Laxativele de volum

Laxativele de volum cuprind fibre vegetale nedigerabile intens hidrofile care rețin o cantitate suplimentară de apă în intestin, cu distensia peretelui digestiv, stimularea plexurilor nervoase intramurale și accelerarea consecutivă a peristaltismului.

Acționează moale, fără efecte sistemice și de excitație locală. Scaunul survine peste 10-24 de ore sau chiar 5 zile.

Sunt utilizate în forme ușoare de constipație cronică, fiind lipsite, practic, de reacții adverse.

Reacții adverse. Flatulență, accidente obstructive în cazul ulcerațiilor intes-

tinale sau a unor obstacole organice, iodism (rinită, tuse) la utilizarea îndelungată a laminaridului.

Varza-de-mare (Laminarid®), fiind administrată *per oral* sub formă de pulbere, se tumefiază în lumenul intestinal cu distensia peretelui digestiv, activează ganglionii intramurali și intensifică peristaltismul intestinal. Se administrează câte ½ - 1 linguriță de ceai o dată în zi. Datorită conținutului de iod, varza-de-mare se utilizează în constipațiile cronice la persoanele cu ateroscleroză. În caz de administrare îndelungată pot să apară fenomene de iodism. Varza-de-mare este contraindicată în caz de nefrită și diateză hemoragică.

Laxativele lubrefiante (emoliente)

Această grupă de medicamente lubrifiază mucoasa intestinului gros, favorizând progresia bolului fecal. Eventual intră și în alcătuirea acestuia, reducându-i consistența și facilitând eliminarea scaunului.

Uleiurile vegetale provoacă un efect moderat. Latența efectului constituie de la 6-10 până la 24-72 de ore. *Lactuloza* modifică flora intestinului gros (crește cantitatea de lactobacili) cu amplificarea acidității și stimularea peristaltismului.

Indicații:

- constipații cronice;
- dereglări ale digestiei cauzate de procesele de putrefacție în urma intoxicațiilor alimentare;
- encefalopatie hepatică (lactuloza);
- pacienților ce prezintă o eliminare dificilă a scaunului – bătrâni, bolnavi la pat;
- bolnavilor cu afecțiuni anale acute (hemoroizi, fisuri);
- bolnavilor ce necesită evitarea efortului la defecație;
- gastrite, duodenite, enterite, colite.

Uleiul de vaselină, supozitoarele de glicerină sunt utilizate în combaterea formelor ușoare de constipație.

Deseori provoacă dependență și pot reduce absorbția lipidelor, inclusiv a vitaminelor liposolubile prin creșterea eliminării digestive.

Uleiul de parafină formează un înveliș la suprafața mucoasei, cu efect emolient protector pentru mucoase și lubrifiant, favorizează înaintarea conținutului intestinal. Înmoaie conținutul intestinal și favorizează eliminarea lui.

Trebuie administrat cu prudență, deoarece produce hipovitaminoze (scade absorbția vitaminelor liposolubile A, D, K). Întârzie vindecarea după intervenții chirurgicale în hemoroizi.

Docusatul are efect tensioactiv. Favorizează emulsionarea grăsimilor, contribuind la îmbibarea bolului fecal cu grăsimi și apă, și înmuierea acestuia. Diminuează absorbția apei la nivelul jejunului, stimulează secreția și fluidifică astfel conținutul intestinal. Crește difuzia intracelulară la nivel intestinal și hepatic, potențând acțiunea și toxicitatea hepatică a unor substanțe asociate.

Tratamentul cu preparatele purgative și laxative se va efectua cu precauție și rațional, întrucât poate genera dependență și leziuni inflamatorii la nivelul mucoasei intestinale (colite).

8.9. Antidiareicele

Antidiareicele sunt o clasă de medicamente ce combat diareea ca simptom în mod nespecific. Tratamentul antidiareic impune: administrarea de antibiotice, în cazul diareilor infecţioase, de antiinflamatoare în diareile din afecţiunile intestinale inflamatorii de tip cronic, excluderea din regimul alimentar a agenţilor responsabili de inducerea diareilor, corectarea deficitului secreţiei digestive în cazul diareei prin malabsorbţie.

Clasificarea

1. Medicamente etiotrope: antibiotice, chimioterapice sintetice, antiprotozoice.

2. Medicamente de substituţie: preparate enzimatice, soluţii pentru rehidratare.

3. Medicamente simptomatice patogenetice:

A. *Astringente şi mucilaginoase:* tanină, tanaform, decocturi din muşeţel, pojarniţă, mentă etc., produse alimentare (ceai, cacao, orez, griş, mucilagiile etc.).

B. *Anticolinergice:* atropină, platifilină, butilscopolamină.

C. *Preparate biologice:* enterol, bactisubtil, bifidumbacterin, colibacterin, bificol, lactobacterin, bifiform, hilac-forte.

D. *Opioide şi preparate înrudite:* codeină, loperamidă, difenoxilat.

E. *Antisecretoare opioide* (inhibitori ai enkefalinazelor intestinale): acetorfan.

F. *Adsorbante şi protectoare:* cărbune medicinal, Medicas E, polifepan, bilignină, colesteramină, caolin, bismut subsalicilat, pectină, polividon, diosmectină, entero-sediv, aluminiu hidroxid.

CLASIFICAREA ANTIDIAREICELOR ÎN FUNCŢIE DE PATOGENEZĂ

I. Preparate ce modifică tonusul şi motilitatea intestinală:

A. *M-colinoliticele:* atropină, platifilină, butilscopolamină, propantelină, scobutil, drotaverină, foladon, trimebutină.

B. *Adrenomimeticele:* efedrină.

C. *Opioide şi preparate înrudite:* codeină, difenoxilat, loperamidă.

D. *Spasmoliticele miotrope:* drotaverină, benciclan, fenicaberan.

II. Preparate ce micşorează secreţia intestinală:

A. *Astringente şi mucilaginoase:* calciu carbonat, sărurile de bismut, tanină, tanacomp, decocturi din plante medicinale, produse alimentare.

B. *Adsobante şi protectoare:* cărbine activat, carbosem, Medicas E etc.

C. *Inhibitorii prostaglandinsintetazei:* salazosulfamide, indometacină, acid acetilsalicilic.

D. *Neurolepticele:* clorpromazină, haloperidol, clorprotixen.

III. Preparate ce modifică flora intestinală:

A. *Preparate ce inhibă flora intestinală patogenă:* antibiotice, chimioterapice sintetice, antiprotozoice.

B. *Preparate ce restabilesc microflora intestinală normală:* bactisubtil, bifidumbacterin, colibacterin, lactobacterin, bificol, bifiform, enterol, hilac-forte.

IV. Preparate ce ameliorează procesele de digestie şi de absorbţie:

A. *Preparate enzimatice ce nu conţin bilă:* flamină, oxafenamidă, nicodină, fenobarbital.

B. *Preparate ce conţin enzime de substituţie:* pancreatină, digestal, festal, solezim, somilaza, enzistal.

C. *Preparate ce stimulează absorbţia:* efedrină, levodopă, nitrong, sustac, anabolice steroidiene.

M-colinoliticele

Blochează M_2 şi M_3-colinoreceptorii la nivelul tractului gastrointestinal. Inhibă motilitatea gastrointestinală cu diminuarea tonusului, mişcărilor peristaltice şi secreţiei glandelor digestive. Efectul nu este selectiv, acţiunea fiind potenţată la asocierea cu fenobarbitalul, preparatele adsorbante.

Indicaţii. Diareea şi durerile abdominale din colonul iritabil, diverticulite; dizenteria uşoară; diareea acută şi cronică, formele uşoare sau medii.

Propantelina – antisecretor, antispastic. În doze mari are şi efect ganglioplegic.

Scobutil – antispastic musculotrop.

Foladonul conţine alcaloizi din *Atropa belladonna.*

Trimebutina normalizează tranzitul intestinal prin efect enkefalinergic.

Adrenomimeticele

Stimulează α_1 şi β_1 – adrenoreceptorii din musculatura netedă a tubului digestiv. Relaxează musculatura netedă intestinală cu diminuarea tonusului şi motilităţii; provoacă constricţia sficterelor tubului digestiv.

Opioidele şi preparatele înrudite ca antidiareice

Efectul constipant este realizat, în primul rând, prin acţiune periferică, la nivel digestiv şi, într-o mică măsură, prin mecanism nervos central. Opiaceele se leagă de receptorii μ_2, situaţi pe membrana presinaptică a celulelor parasimpatice postganglionare din plexurie nervoase intramurale, blocând eliminarea de acetilcolină şi astfel, inhibând peristaltismul şi tonusul musculaturii digestive pe toată lungimea tubului digestiv. De asemenea, această clasă de medicamente contractă marcat musculatura căilor biliare, mai ales sfincterul Oddi.

Indicaţii. Diareea acută nespecifică, diareea cronică (funcţională, lezională, consecutivă rezecţiei intestinale); reducerea eliminărilor la bolnavii cu ileostomie sau colostomie.

Opioidele (*codeina, morfina*) nu sunt recomandate în diareea cronică. Loperamida are un efect mai intens şi mai prelungit, precum şi o acţiune mai selectivă asupra tractului gastrointestinal.

Reacţii adverse. Dependenţa medicamentoasă (risc mare pentru morfină, mai redus pentru codeină şi practic absent pentru difenoxilat şi loperamidă); greaţă şi somnolenţă (codeină); greaţă, somnolenţă, urticarie, meteorism, nelinişte, inhibiţia respiraţiei (difenoxilat); distensie şi dureri abdominale, greaţă, vomă, erupţii cutana-

te, uscăciune în gură, somnolenţă, ameţeli, cefalee, manifestări alergice (loperamidă); constipaţie.

Morfina, reprezentantul principal al clasei opiaceelor, nu este utilizată ca antidiareic, din cauza depresiei respiratorii şi dependenţei.

În prezent se utilizează compuşi care nu sunt capabili să penetreze bariera hematoencefalică, deci care nu generează efecte de natură nervoasă centrală. Din acest grup face parte *loperamidul*, care se utilizează în calitate de remediu simptomatic în tratamentul diareei acute şi cronice. Reacţiile adverse sunt rare şi apar numai la cantităţi mari, fiind reprezentate de constipaţie, megacolon toxic şi unele efecte de tip atropinic.

Difenoxilatul (Reasec, Lomotil®) este un preparat sintetic de tip opioid. Este lipsit de efect analgezic şi stupefiant, însă capabil să interacţioneze cu receptorii opioizi supresivi ai peretelui intestinal. Ajustarea unei cantităţi mici de atropină induce efectul obstipant. Preparatul este eficient în tratamentul diareei de diversă geneză. Este puţin efectiv în cazul diareei din cadrul cirozei hepatice sau în cazul unui proces patologic localizat în intestinul gros.

Antisecretoare opioide (inhibitori ai enkefalinazelor intestinale)

Acetorfanul (racecadotril) inhibă γ- şi δ-, inducând efectul antisecretor, antidiareic. Este inhibitor selectiv al secreţiei intestinale.

Preparate cu acţiune adsorbantă şi protectoare ca antidiareice

- *Cărbunii activi* (enterosorbenţii), datorită reţelei bine dezvoltate de pori, au capacitatea de a fixa pe suprafaţa sa diferite substanţe de origine endo- sau exogenă, responsabile de accelerarea tranzitului intestinal, diminuarea absorbţiei apei şi electroliţilor, dereglării proceselor de digestie şi de fermentare etc.

- *Colesteramina* formează complexe neabsorbabile cu acizii biliari, endotoxinele microbiene etc., cu diminuarea secreţiei şi dereglării absorbţiei intestinale.

- *Sărurile de bismut* contribuie la fixarea hidrogenului sulfurat, care este un stimulator al peristaltismului intestinal, contribuind la propulsarea maselor fecale prin formarea de sulfură de bismut.

- *Sulfatul şi salicilatul de aluminiu* – produc adsorbţia toxinelor bacteriene, bacteriilor, produselor de fermentaţie şi de putrefacţie cu creşterea consistenţei conţinutului intestinal şi normalizarea florei intestinale. *Atapulgita* exercită, de asemenea, efect astringent cu micşorarea inflamaţiei mucoasei intestinale şi combate spasmele musculaturii netede. Aceste proprietăţi în diaree contribuie la creşterea consistenţei conţinutului intestinal şi micşorarea numărului scaunelor.

Pectinele se găsesc în cantităţi mari în gutui, mere, morcovi, citruşi. Formează cu apa soluţii mucilaginoase care manifestă proprietăţi adsorbante şi protectoare.

Diosmectita – preparat de origine naturală ce manifestă proprietăţi mucilaginoase marcate, adsorbante şi stabilizatoare ale barierei mucoase. Influenţează asupra mucusului prin consolidarea parametrilor cantitativi şi calitativi, formând cu glicoproteinele un strat de gel ce protejează mucoasa de acţiunea negativă a ionilor de hidrogen şi de alţi agenţi. Preparatul fixează, de asemenea, acizii biliari, gazele, bacteriile, toxinele bacteriene ce amplifică proprietăţile protectoare.

Indicații:

- enterosorbanții sunt folosiți în diaree de diferită origine;
- sărurile de bismut – în diareea de putrefacție, iar bismutul subsalicilat - în diareea de orice origine;
- caolinul și atapulgita – în diareea acută de diferită origine (dereglări dietetice și ale microflorei, afecțiuni inflamatorii etc.);
- diosmectita – în diareea acută la adulți și copii; diareea cronică de diferită origine.

Preparate astringente și mucilaginoase

Preparatele, ce conțin acid tanic sau alți acizi organici (*tanina, tanalbina, tanoformul etc.*), precipitează proteinele, pătrund în spațiile intercelulare cu micșorarea permeabilității capilarelor și a membranelor celulare și, respectiv, a secrețiilor mucoaselor. Acțiunea este reversibilă în concentrații mici și ireversibilă – la cele mari. Ca rezultat se manifestă un efect antiinflamator.

Tanatul de albumină (tanalbina):

- la pH-ul acid, în stomac, eliberează acid tanic, hidrosolubil, dar neabsorbabil;
- la pH-ul neutru, în colon, acidul tanic precipită cu mucusul de la suprafața mucoasei, manifestându-și astfel efectul astringent.

Indicații:

- Ca antidiareic, preponderent la copii;
- În intoxicații cu metale grele sau alcaloizi.

Acțiunea mucilaginoasă se manifestă prin formarea unei pelicule (gel) protectoare pe suprafața mucoasei cu dezvoltarea unui efect antiinflamator și mecanic protector.

Infuziile și decocturile din plante exercită preponderent efect mucilaginos și astringent, dependent de componenții lor.

Preparatele sunt eficiente în diareile nespecifice ușoare, uneori persistente. Infuziile și decocturile din plante, precum și din unele produse alimentare (orez, griș), sunt considerate ca remedii antidiareice de rutină (prezente în "farmacia de casă"), mai ales la copii și persoanele de vârstă înaintată, deoarece au o eficiență redusă.

Preparatele adsorbante de origine vegetală conțin tanaglicozide, acizi organici alcalini și alte substanțe cu acțiune adsorbantă și capilarorezistentă datorită cărui fapt indurează suprafața mucoasei, o protejează de iritație, reduc inflamația și pierderile de lichide, inhibă peristaltismul. Efect antidiareic marcat posedă *decoctul din coajă de stejar* (cort. *Quercus*), rizomul *de sorbestrea* (rhiz. *Sanguisorbae)*. În calitate de substanțe antidiareice se mai folosesc *frunzele de pătlagină* (fol. *Plantaginis*), *rizomii de sclipeți* (rhiz. *Tormenthillae*) și *de răculeț* (rhiz. *Bistoriae*) și alte plante. Majoritatea se prescriu sub formă de specii antidiareice.

Sărurile de calciu

Carbonatul de calciu exercită acțiune adsorbantă, astringentă, antiinflamatoare și de neutralizare a mediului acid. Se utilizează în diareea de putrefacție.

Tabelul 61

Preparatele purgative şi antidiareice

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Magneziu sulfat *Magnesii sulfas*	Pulbere	Peroral, câte 10-30 g
2.	Ulei de ricin *Oleum Ricini*	Flacon, 30 şi 50 g, Capsule, 1g	Peroral, câte 15-30 g
3.	"Senadexin" *"Senadexinum"*	Comprimate	Peroral, câte 1 comprimat înainte de somn
4.	Izafenină *Isapheninum*	Pulbere, Comprimate, 0,01g	Peroral, câte 0,01-0,015
5.	Bisacodil *Bisacodylum*	Drajeuri şi comprimate enterosolubile, câte 0,005 g, Supozitorii, 0,01g	Peroral, câte 0,005-0,01g (1-2 drajeuri sau comprimate enterosolubile) înainte de somn sau dimineaţa cu 30 min până la luarea mesei. Intrarectal, câte 1 supozitoriu dimineaţa
6.	Loperamid *Loperamidum*	Capsule, 0,002 g, Flacoane, sol. 0,02%-100 ml (0,2 mg la 1 ml)	Peroral, iniţial câte 0,004 g (2 capsule), apoi câte 0,002 g (1 capsulă)
7.	Hilac forte *Hylacum forte*	Flacoane, 30 ml, 100 ml	Câte 40-60 picături de 3 ori pe zi

8.10. Antiflatulentele

Sunt remediile medicamentoase sau principii active de origine vegetală, care favorizează eliminarea gazelor din intestin, atenuând sau înlăturând senzaţiile neplăcute de distensie a stomacului şi/sau intestinului (tab. 62).

Clasificarea preparatelor antiflatulente

1. Preparate adsorbante: cărbunele activ, Medicas E, carbosem, polifepan etc.

2. Preparate tensio-active: dimeticonă, simeticonă.

3. Uleiurile volatile din plante (carminative vegetale): preparatele de odolean, frunze de mentă, fructe de mărar, fructe de chimen, fructe de coriandru, fructe de fenicul, flori de cuişoare, seminţe de nucuşoare, fructe de anason, coajă de scorţişoară.

4. Parasimpatomimeticele:

- M-colinomimetice: aceclidină
- Anticolinesterazice: neostigmină, galantamină etc.

5. Preparate enzimatice de substituţie în dereglările digestiei intestinale: festal, digestal, enzistal, pancreatină, panzinorm, triferment.

6. Preparate combinate: maalox, gestid plus, meteospasmil, zimoplex, pancreoflat, capekt.

Preparate tensioactive micşorează tensiunea superficială a bulelor de gaze cu

efect antispumant. Bazele eliberate sunt absorbite de intestin sau eliminate prin peristaltism.

Indicații. Flatulența și distensia intestială, insclusiv postoperatorie; dispepsia, sindromul Remheld; pregătirea pentru cercetarea radiologică a tubului digestiv și organelor bazinului mic.

Cărbunele activ, datorită porității bine dezvoltate (macro-, mezo- și micropori), adsoarbe moleculele de gaze sau vaporii de macro- și mezopori cu condensarea lor ulterioară. Posibil că eficacitatea va fi mai mare în caz dacă flatulența este cauzată de diferite procese de putrefracție, dereglări ale nutriției sau de activitate a unor bacterii în tubul digestiv. La baza beneficiului terapeutic vor sta așa mecanisme ca:

a) depurarea sucurilor digestive de substanțele toxice sau intermediare ale metabolismului;
b) modificarea spectrului lipidic și proteic al conținutului intestinal, adsorbția bacteriilor și/sau toxinelor bacteriene cu normalizarea florei intestinale.

Indicații. Meteorism, dispepsie.

Carminativele vegetale prin intermediul componenților săi (uleiuri volatile, glicozide, flavonoide etc.) exercită acțiune iritantă asupra mucoasei cu o stimulare ușoară a peristaltismului și relaxarea sfincterelor.

Indicații. Disconfortul în destensia gastrică și intestinală.

Parasimpatomimeticele, datorită acțiunii directe (M-colinomimeticele) sau indirecte (anticolinesterazicele) asupra M-colinoreceptorilor musculaturii netede a tubului digestiv, cresc peristaltismul și relaxează sfincterele.

Indicații. În situații grave de meteorism, îndeosebi postoperatorii, ce nu se supun corecției cu alte antiflatulente.

Preparatele enzimatice. Prin substituția enzimelor digestive, deficitare în intestin, se normalizează procesele de scindare a produselor alimentare cu ameliorarea proceselor de absorbție și de preîntâmpinare a formării produselor intermediare, inclusiv a gazelor, și de putrefracție.

Preparatele combinate. Mecanismul de acțiune se explică prin prezența substanțelor tensioactive *(maalox plus, meteospasmil, cerri nasigel, gestid etc.)*, precum și a celor adsorbante *(capekt, maalox plus, gestid etc.)*.

Indicații. Bolile tubului digestiv însoțite de meteorism.

Tabelul 62

Preparatele combinate utilizate ca antiflatulente

Denumirea preparatului	*Componența*	*Particularitățile de acțiune*
Zimoplex	Amilază, 1850 UA Lipază, 1300 UA Protează 1; 170 UA Celuloză, 1120 UA Dimeticonă, 255,5 mg	Preparat complex ce prin dimeticonă exercită efect antispumant, iar prin enzime ameliorează procesele de digestie cu diminuarea meteorismului
Meteospasmil	Simeticonă, 300 mg Alverină, 60 mg	Preparat cu efect antiflatulent prin micșorarea tensiunii superficiale a bulelor de gaze datorită simeticomei și spasmolitic prin alverină citrat (asemănător papaverinei)

Maalox plus	Aluminiu hidroxid, 200mg Magneziu hidroxid, 200mg Simeticonă, 25 mg (în comprimat)	- efect neutralizant față de acidul clorhidric, precum și protector față de mucoasă - prin prezența simeticonei se realizează efectul antiflatulent
Cerri nasigil	În 5 ml suspensie: aluminiu hidroxid, 200 mg magneziu hidroxid, 200mg Simeticonă, 200 mg	Similar cu maalox plus
Gestid	Aluminiu hidroxid, 300 mg Magneziu hidroxid, 25 mg Magneziu trisilicat, 50 mg Simeticonă, 10 mg	Similar cu maalox plus
Capekt	Caolin, 965 mg Pectină, 21,5 mg	- efect antiflatulent și antidiareic prin proprietăți adsorbante și protectoare
Pancreoflat	Pancreatină, 170 mg cu: Amilază, 5500 UA Lipază, 6500 UA Protează, 400 UA Dimeticona, 80 mg.	Similar cu zimoplex

8.11. Antispasticele musculaturii netede (spasmoliticele)

Substanțe medicamentoase capabile să împiedice spasmele musculaturii netede a organelor interne, vaselor fie prin influența asupra aparatului nervos, fie prin acțiune directă asupra mecanismelor de contracție și de relaxare sau prin ambele mecanisme concomitent.

CLASIFICAREA SPASMOLITICELOR

1. NEUROTROPE:
- M-colinoliticele: atropină, scopolamină, butilscopolamină, platifilină, metociniu, prifinium, metilscopolamină, propantelină, metantelină.

2. MIOTROPE:
- Derivații izochinolinei: papaverină, drotaverină, mebeverină, rociverină, alverină.
- Metilxantinele: aminofilină, xantinol nicotinat.
- Diverse: benciclan, fenicaberan, otiloniu, pipoxolan, pinaveriu.

3. MIXTE:
- Cu efect spasmolitic și analgezic: baralgină, maxigan, trigan, spasgan, spasmalgon, spasmolgin, zologan, minalgon, veralgan.
- Cu efect spasmolitic și antiinflamator: besalol, bevisal.
- Cu diverse efecte: spasmoveralgina, nicoșpan, belalgină, belastezină, becarbon.

4. DIVERSE MECANISME:
- Nitraţii (nitroglicerină, izosorbidul mono- şi dinitrat)
- Blocantele canalelor de calciu (verapamil, nifedipină)

NEUROTROPE

Manifestă antagonism cu acetilcolina la nivelul receptorilor colinergici post-sinaptici muscarinici (M_3). Efectul este mai manifest în cazul când spasmele sunt produse de n. vag şi redus în caz de boli inflamatorii şi alergice. M-colinoliticele diminuează tonusul şi peristaltismul stomacului şi intestinului cu constricţia sfincterelor şi micşorarea secreţiei glandelor. Este influenţată, de asemenea, musculatura tractului biliar şi urinar.

Ele sunt utile pentru combaterea:
- spasmelor gastrice (ulcer, dischinezii antrale);
- spasmelor duodenale;
- hipermotilităţii intestinului subţire şi colonului;
- spasmelor căilor biliare;
- spasmelor musculaturii tractului urinar.

SPASMOLITICE MIOTROPE

Sunt preparate ce influenţează direct asupra musculaturii netede fără a influenţa receptori specifici. Mecanismul la majoritatea preparatelor se realizează prin inhibiţia fosfodiesterazei cu creşterea AMPc. Se deosebesc prin influenţa preponderentă asupra diferitor tipuri de izoenzime (I-IV) ale fosfodiesterazei localizate în diferite organe cu musculatură netedă. Pentru derivaţii metilxantinei se presupune şi o influenţă blocantă asupra receptorilor adenozinici, manifestată îndeosebi pentru musculatura netedă a bronhiilor. Acest mecanism, posibil, e mai puţin important în acţiunea asupra tubului digestiv etc (tab. 63).

SPASMOLITICE COMBINATE

Sunt preparate ce posedă efect spasmolitic prin blocada M-colinoreceptorilor şi influenţa miotropă directă. Concomitent majoritatea din acestea mai posedă efecte suplimentare ca: analgezic, sedativ, simpatomimetic, antiinflamator.

Se caracterizează printr-o acţiune mai durabilă, 5-8 ore după administrarea parenterală şi 10-12 ore după cea enterală. Injectarea i/v contribuie la dezvoltarea rapidă a efectului (peste câteva minute), iar după cea i/m – peste 20-30 min.

INDICAŢIILE SPASMOLITICELOR MIOTROPE ŞI COMBINATE

I. Spasmele musculaturii netede ale tubului digestiv (Papaverină, Drotaverină, Mebiverină, Pipoxolan, Fenicaberan, Benciclan, Rociverină, Baralgină, Veralgan, Trigan, Maxigan, Spasgan, Spasmalgon, Spasmoveralgină, Bişpan, Minalgon, Zologan, Spasvin):
- spasmele porţiunii centrale şi cardiace ale stomacului,
- colicele biliare,

- dischinezii hipermotorii ale căilor şi vezicii biliare,
- colică intestinală,
- colici postoperatorii cu meteorism,
- colită spastică,
- colecistite,
- constipaţii spastice,
- proctită, tenesme,
- ulcer duodenal şi gastric (tratament complex),
- pregătirea pentru cercetările endoscopice.

II. Spasmele musculaturii netede a tractului genito-urinar (Papaverină, Drotaverină, Mebiverină, Pipoxolan, Fenicaberan, Benciclan, Rociverină, Baralgină, Veralgan, Trigan, Maxigan, Spasgan, Spasmalgon, Spasmoveralgină, Minalgon, Zologan, Spasvin):

- colicele renale,
- spasmele ureterelor,
- dureri în dismenoree,
- iminenţa avortului spontan şi naşterii premature,
- micşorarea excitabilităţii uterului în timpul naşterii,
- în spasmul colului uterin în naşteri sau întârzierea deschiderii lui,
- contracţii uterine după naşteri.

III. Spasmele musculaturii netede vasculare (Papaverină, Drotaverină, Benciclan, Fenicaberan):

- tratamentul complex al crizei hipertensive,
- spasmele vaselor periferice şi cerebrale,
- accese de angină pectorală (în caz de neeficacitate a nitroglicerinei),
- adjuvant ca premedicaţie, în sindromul algic.

Tabelul 63

Contraindicaţiile, precauţiile şi reacţiile adverse ale spasmoliticelor miotrope şi combinate

Preparatul	*Contraindicaţiile*	*Precauţiile*	*Reacţiile adverse*
Papaverina	- stări comatoase - inhibiţia respiraţiei - dereglări ale conductibilităţii atrioventriculare - copii până la un an - sensibilitate la preparat - asocierea cu alcoolul	- pacienţii în vârstă - pacienţii slăbiţi - bolnavii cu traume cerebrale - dereglări hepatice şi renale - hipotireoză - tahicardie supraventriculară - stări de şoc - graviditatea şi lactaţia - asocierea cu inhibitoarele SNC, IMAO	- greaţă - constipaţii - somnolenţă - sudoraţie excesivă - la doze mari sau i/v rapidtahicardie, hipotensiune, colaps, asistolie, bloc AV

Drotave-rina		- graviditate - bolnavii cu ate-roscleroză marcată a coronarelor	- amețeli - palpitații - sudorație - senzație de căldură - la administrarea i/v – micșorarea TA până la colaps, bloc AV, inhibiția centrului respirator
Fenica-beranul	- nefrite cronice cu edeme - ulcer gastric și duodenal cu hemoragii - diabet zaharat - graviditate	- controlul TA în infarctul miocar-dic acut	- amețeli, cefalee - slăbiciune - micșorarea apetitului
Bencicla-nul	- insuficiență renală - dereglări hepatice grave - insuficiența respiratorie - tahiaritmii	- i/m și i/v la paci-enții cu reducerea funcției cardiores-piratorii - tendință la colaps - adenomul de pros-tată cu dereglări ale urinării	- amețeli, cefalee - slăbiciuni - excitație, dereglări de somn - la vârstnici - tremor, simptome epileptifor-me, halucinații - uscăciune în gură, greață, anorexie, dia-ree, creșterea tranzito-rie a transaminazelor - tahicardie, leucopenie eczantemă, dereglări renale
Rociveri-na	- glaucom - hipertrofia prostatei - enureză - sensibilitate la preparat	- hipertensiune arterială - boli cardiovascu-lare	- fenomene atropinice - uscăciune în gură, midriază, tahicardie, constipație, tremor, hiperemia feței
Baralgi-na și pre-paratele înrudite	- reacțiile alergice la deiva-ții de pirazolidină - granulocitopenii - porfirie acută intermitentă - colaps - fome grave de insuficien-ță cardiacă - tahiaritmii - insuficiență coronariană - glaucom - hipertrofia prostatei - obstrucții mecanice ale tubului digestiv, mega-colon - nou-născuți și sugarii până la 4 luni	- infarctul miocardic acut - graviditate - asocierea cu inhi-bitoarele SNC - la bolnavii cu astm bronșic	- reacții alergice - granulocitopenii

Capitolul IX. PREPARATELE MEDICAMENTOASE CU INFLUENȚĂ ASUPRA APARATULUI UROEXCRETOR

9.1. Diureticele

Diureticele sunt substanțe medicamentoase care amplifică rata formării urinei și, implicit, a eliminării ei.

Întrucât majoritatea mecanismelor reglatorii care mențin echilibrul glomerulo-tubular se adresează funcțional diferitor segmente ale tubului (fig. 9), diureticele, la rândul lor, acționează selectiv la nivelul acestor segmente, structura glomerulară fiind practic neglijată (tab. 64).

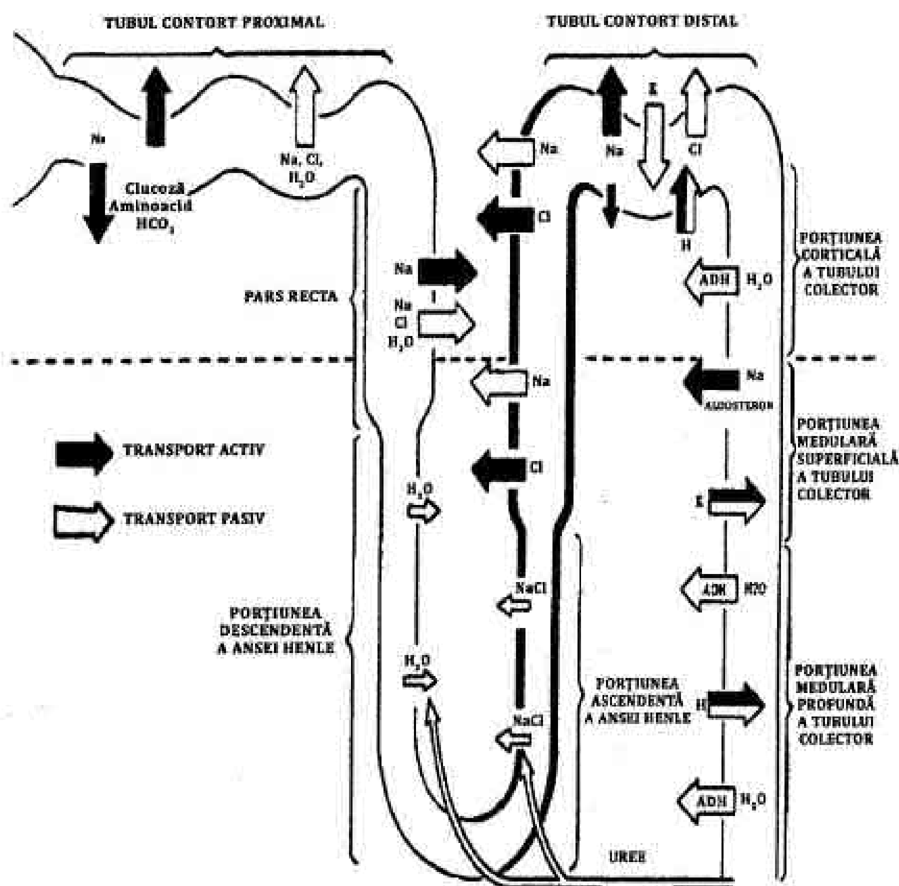


Fig. 9. *Reprezentarea schematică a principalelor procese de transport la nivelul nefronului*

Particularitățile mecanismului de acțiune al diureticelor

Permeabilitatea membranei apicale (adresată spre lumenul tubului) și celei bazale a epiteliului tubular este neomogenă pentru ioni. Astfel, membrana apicală nu prezintă obstacol pentru ionii de sodiu, care difundează ușor prin ea de-a lungul gradientului electrochimic, pe când membrana bazală nu este permeabilă pentru ioni și pomparea ultimelor prin ea în interstițiu și capilare necesită consum mare de ATP. Pe lângă aceasta, reabsorbția deseori se produce împotriva gradientului de concentrație. Din aceste considerente, traversarea transmembranară a ionilor de Na^+ se realizează cu ajutorul pompelor metabolice specifice, care posedă activitate ATP-azică. Pentru Na^+ există două astfel de pompe: Na^+K^+-ATP-aza, sensibilă la strofantină și pompa de Na^+ specializată, insensibilă față de strofantină, și, posibil, neînsoțită de trecerea ionilor de K^+. Ultima ATP-ază se consideră punctul principal de fixare a diureticelor. În membranele bazală și apicală există și alte „pompe", care se activează selectiv și asigură traversarea HCO_3^-, Cl^-, H^+, K^+.

Există trei mecanisme principale implicate în acțiunea diureticelor:

a) ameliorarea microcirculației renale, îndeosebi, dacă ea a fost dereglată;
b) blocarea canalelor prin care se produce difuzia pasivă a Na^+ sau K^+;
c) antagonismul față de hormonii care controlează unele procese de reabsorbție.

Clasificarea diureticelor

În funcție de localizarea acțiunii

1. Cu acțiune preponderentă asupra glomerulului – *derivații xantinici*: aminofilină, teofilină, teobromină.

2. Cu acțiune preponderentă asupra tubului contort proximal:

- *diuretice osmotice*: manitol, carbamid (ureea), sorbit;
- *inhibitorii carboanhidrazei*: acetazolamidă (Diacarb[R]), metazolamidă, diclorfenamidă.

3. Cu acțiune preponderentă asupra părții ascendente a ansei Henle:

a) asupra segmentelor medulare și corticale ale ansei – furosemid (Lazix[R]), torasemid, acid etacrinic (Uregit[R]), bumetanidă, piretanidă;

b) asupra segmentului cortical ale ansei:

– diuretice tiazidice: hidroclorotiazidă (Diclotiazidă[R]), politiazidă, clorotiazidă;

– diuretice netiazidice: clopamidă, indapamid, clortalidon.

4. Cu acțiune preponderentă asupra tubului contort distal „diuretice economisitoare de potasiu":

a) antagoniștii aldosteronului – spironolactonă (Veroșpiron[R]), eplerenon, canrenon;

b) blocantele transportului facilitat de Na^+ și a secreției de K^+ – triamteren (Pterofen[R]), amilorid.

În funcție de mecanismul de acțiune:

I. **Preparate cu acțiune directă asupra funcției epiteliului tubilor renali**

1. Preparate ce conțin grupa sulfamidă:
   A. Tiazide: hidroclorotiazidă, politiazidă, triclometiazidă etc.
   B. Netiazide: furosemid, clopamidă, clortalidon, indapamidă etc.
2. Derivații acidului diclorfenoxiacetic (ariloxiacetic): acid etacrinic.
3. Metilxantine: aminofilină, teofilină.
4. Derivații pteridinici: triamteren.
5. Derivații pirazinoilguanidinici: amilorid.
6. Diuretice de proveniență vegetală: pilozurid.

II. Antagoniștii competitivi ai aldosteronului: spironolactonă, prorenonă.

III. Diuretice osmotice: manitol, carbamid.

În funcție de viteza apariției și durata efectului:

1. Cu efect rapid și scurt (4-6 ore): furosemid, acid etacrinic, osmotice, bumetanidă.

2. Cu efect mediu ca viteză și durată (8-24 de ore): tiazide, netiazide, amilorid, triamteren.

3. Cu efect lent și de lungă durată (24-72 de ore): clortalidon, spironolactonă, politiazidă, clopamidă, indapamid.

În funcție de activitate
(intensitatea acțiunii – % de electroliți eliminați):

- *foarte active (20-30%)*: furosemid, acid etacrinic.
- *moderate (10 -20%)*: tiazide, netiazide, osmotice.
- *slabe (până la 5%)*: spironolactonă, triamteren, amilorid, acetazolamidă, metilxantine.

Diureticele cu acțiune preponderentă asupra glomerulului

Reprezentantul principal al acestui grup este *aminofilina.* Preparatul posedă un spectru larg de acțiune farmacologică (cardiostimulatoare, bronhodilatatoare, vasodilatatoare, spasmolitică), acțiunii diuretice atribuindu-se un rol neînsemnat. Efectul diuretic al aminofilinei se intensifică în cazul, când retenția lichidului în organism este cauzată de insuficiența cardiacă, dereglarea circulației generale sau renale.

Mecanismul acțiunii diuretice al aminofilinei constă în ameliorarea hemodinamicii, înlăturarea spasmului arteriolelor aferente ale rinichilor. Ca rezultat crește circulația renală, se amplifică filtrația urinei, se accelerează circulația ei prin tubii contorți și se reduce timpul de contact al celulelor epiteliale reabsorbante cu urina, ce se soldează cu diminuarea reabsorbției apei și sărurilor.

Diureticele cu acțiune preponderentă asupra tubului contort proximal

Diureticele osmotice sunt substanțe medicamentoase care se ultrafiltrează glomerular, fără ca ulterior să fie supuse procesului de reabsorbție sau secreție. Ele cresc

osmolaritatea intratubulară şi, în acest fel, limitează reabsorbţia apei la nivelul segmentelor nefronale permeabile pentru ea. În consecinţă, rezultă creşterea volumului urinar, fără stimularea obligatorie a natriurezei. Acţiunea diureticelor osmotice poate fi utilă în circumstanţele cu hemodinamică renală compromisă sau în situaţiile în care retenţia marcată de sodiu limitează răspunsul la alte diuretice.

Manitolul (Mannit[R]) prezintă cel mai mare interes din această grupă. După administrarea intravenoasă, începutul acţiunii se constată peste 8-12 min şi durează 4-6 ore. Măreşte presiunea osmotică a plasmei, contribuie la creşterea circulaţiei sanguine generale. Se distribuie uniform în organism, nu se metabolizează, se filtrează în nefroni şi creează presiune osmotică înaltă în tuburile renale. Ca rezultat creşte volumul urinei excretate şi, de asemenea, conţinutul ionilor de sodiu eliminaţi.

Indicaţii. Insuficienţa renală şi renalo-hepatică, şoc combustional, intoxicaţii endo- şi exogene, tumori cerebrale, pentru profilaxia oliguriei acute în cadrul traumelor grave, edem cerebral, edem pulmonar.

Contraindicaţii. Insuficienţă cardiacă însoţită de sporirea volumului lichidului intravascular, în cazul dereglării funcţiei renale.

Efecte adverse. Slăbiciune generală, dispepsie, halucinaţii.

Carbamidul după administrare se distribuie în compartimentul lichid extracelular şi intracelular, inclusiv limfă, bilă, lichid cefalorahidian. Străbate placenta şi penetrează structurile oculare. Se elimină nemetabolizat, pe cale renală.

Indicaţii. Hipertensiunea craniană prin edem cerebral, menţinerea fluxului urinar pe parcursul diverselor intervenţii chirurgicale, în episoadele acute ale glaucomului.

Efecte adverse. Cefalee, greaţă, vomă, confuzie, tulburări hidroelectrolitice, tromboze, flebite, necroză locală.

Diureticele inhibitoare de carboanhidrază

Prototipul acestei clase este *acetazolamida (Diacarb[R])*. Preparatul inhibă activitatea carboanhidrazei la nivelul tubului contort proximal, fapt ce determină diminuarea marcată a reabsorbţiei bicarbonatului în acest segment. Inhibiţia proximală a reabsorbţiei bicarbonatului este asociată concomitent cu inhibiţia reabsorbţiei clorurii. Drept consecinţă urina devine alcalină şi se dezvoltă acidoză tisulară.

Efectul diuretic se instalează după 2-4 ore de la administrare şi persistă 8-12 ore.

Indicaţii. Edeme de geneză cardiacă, alcaloză hipocloremică, pentru scăderea tensiunii intraoculare şi diminuarea formării lichidului cefalorahidian, epilepsie.

Contraindicaţii. Insuficienţă hepatică, renală.

Efecte adverse. Somnolenţă, anorexie, cristalurie, formarea calculilor renali, acidoză metabolică, hipokaliemie.

Diuretice de ansă

Reprezentanţii acestei grupe se caracterizează prin inducerea unui efect diuretic rapid instalat, intens, dependent de doză şi de scurtă durată. Aceste preparate ocupă un loc de frunte în tratamentul diuretic al unui şir de boli cronice şi în practica asistenţei de urgenţă.

Diureticele ce acționează asupra segmentelor medulare și corticale ale ansei Henle sunt *furosemidul, torasemidul* și *acidul etacrinic*. Mecanismul molecular de acțiune al diureticelor nominalizate constă în inhibiția sistemului de transport cuplat Na^{+}-K^{+}- Cl^{-} la nivelul ramurii ascendente a ansei Henle. Consecința acestei inhibiții este diminuarea marcată a fluxului de sodiu, potasiu și clor din lumen în celulele epiteliale, cu pierderea urinară a acestor ioni, asociată cu echivalentul de apă. De asemenea, este inhibată reabsorbția Ca^{2+} și Mg^{2+}. Utilizarea prelungită a diureticelor de ansă poate provoca hipomagneziemia. Întrucât Ca^{2+} este rapid reabsorbit în tubul contort distal, hipocalcemia nu este o consecință uzuală a administrării diureticelor de ansă. Suplimentar, diureticele de ansă pot modifica fluxul sanguin în anumite teritorii vasculare, prin acțiune independentă de efectul diuretic. Astfel, furosemidul crește fluxul sanguin renal și determină redistribuirea sa în zona corticală. Furosemidul și acidul etacrinic reduc congestia pulmonară și presiunea în ventriculul stâng în insuficiența cardiacă congestivă. Furosemidul crește semnificativ capacitatea sistemului venos, cu scăderea consecutivă a presarcinii.

Furosemidul este un derivat sulfonamidic. Se absoarbe rapid la nivelul tractului gastrointestinal, cu biodisponibilitate de 50-60%. Efectul diuretic se instalează după 30-60 min de la administrarea orală și se menține 4-6 ore; la administrarea intravenoasă, diureza se declanșează după 5 min și se menține aproximativ 2 ore.

Indicații. Sindrom nefrotic, diureză forțată, insuficiență circulatorie cronică decompensată, edeme, insuficiență renală acută, gestoză în perioada a doua a sarcinii.

Contraindicații. Glomerulonefrită acută, hipokaliemie, ciroză hepatică, supradozarea glicozidelor cardiace, primul trimestru de sarcină.

Efecte adverse. Hipokaliemie, alcaloză hipocloremică, acutizarea gutei, hiperglicemie, slăbiciune, fasciculații musculare, somnolență, dereglarea activității cardiovasculare, efect ototoxic, efect ortostatic.

Acidul etacrinic este un derivat al acidului fenoxiacetic. Diureza este inițiată la 30-60 de minute după administrarea orală și se menține 6-8 ore. Prin injectare intravenoasă, efectul diuretic apare peste 5 min și persistă aproximativ 2 ore. Preparatul se elimină pe cale biliară și renală, parțial metabolizat.

Indicații. Edeme cauzate de insuficiență cardiovasculară, sindrom Cushing, intoxicații acute, edem pulmonar.

Contraindicații. Insuficiență renală, gută cronică.

Efecte adverse. Hipokaliemie, alcaloză hipocloremică, arsură pe traiectul tubului digestiv, efect ototoxic, iritația țesuturilor la administrarea intramusculară și subcutanată.

Torasemidul, comparativ furosemidului, mai puțin provoacă hipokaliemie, fiind cu potență diuretică mai mare și mai prolongată.

Indicații. Edeme, cauzate de insuficiență cardiacă, afecțiuni hepatice, renale și pulmonare.

Diuretice tiazidice

Reprezentanții acestei clase acționează la nivelul părții ascendente a ansei Henle. Diureticele tiazidice includ următoarele preparate: *hidroclorotiazida (Diclotiazida*[R]*), politiazida, clorotiazida* ș.a.

Mecanismul de acțiune al diureticelor tiazidice constă în inhibiția sistemului transportor pentru ionii de Cl^- și Na^+, rezultând creșterea eliminării de sodiu și a echivalentului de apă. Suplimentar, este amplificată eliminarea potasiului prin stimularea secreției sale în tubul distal, ca urmare a creșterii concentrației de sodiu în lumen. Eliminarea magneziului este, de asemenea, accentuată. Secundar, tiazidele acționează la nivelul tubului contort proximal, prin inhibiția carboanhidrazei, efectul lor inhibitor fiind însă de 25 de ori mai slab, comparativ cu cel al acetazolamidei.

Hidroclorotiazida (Diclotiazida®) se absoarbe rapid la nivel digestiv. Este eliminată pe cale renală, fără a fi supusă biotransformării. Diureza se instalează peste 2-3 ore de la administrare și se menține 6-8 ore.

Indicații. Se utilizează în cazul retenției apei în organism, în edeme, insuficiența cardiovasculară, ciroză hepatică, gestoză, în tratamentul asociat al hipertensiunii arteriale.

Contraindicații. Insuficiență renală, gută cronică, diabet zaharat.

Efecte adverse. Hipokaliemie, alcaloză hipocloremică, acutizarea gutei, hiperglicemie, slăbiciune, fasciculații musculare, somnolență, dereglări cardiovasculare.

Politiazida, clorotiazida sunt tiazide cu durată mai lungă de acțiune (peste 24 de ore).

Indapamida și *clortalidona* sunt diuretice asemănătoare ca mecanism, cu durată lungă de acțiune care se folosesc în special ca antihipertensive.

Clortalidona se absoarbe bine la nivelul tubului digestiv. Efectul diuretic apare la 2 ore de la administrare și se menține peste 48 de ore. Se utilizează în tratamentul edemelor și hipertensiunii arteriale.

Diuretice economisitoare de potasiu

Preparatele din această grupă cresc eliminarea ionilor de sodiu și reduc concomitent eliminarea ionilor de potasiu. Ele acționează preponderent la nivelul tubilor contorți distali. Exercită efect diuretic mai puțin pronunțat, decât diureticele din grupele descrise anterior, însă nu generează hipokaliemie.

Diureticele, care rețin potasiul, se subîmpart în două grupe: antagoniștii aldosteronului și blocantele transportului facilitat de Na^+ și a secreției de K^+.

Antagoniștii aldosteronului

Spironolactona (Veroșpiron®). Datorită similitudinii sale structurale cu aldosteronul, spironolactona interacționează specific cu receptorii citoplasmatici ai acestuia, în manieră de tip antagonism competitiv, induce eliminarea sodiului. Concomitent cu natriureza moderată, preparatul reduce eliminarea renală a potasiului, hidrogenului și amoniului, cu tendință la acidoză hipercloremică și hiperkaliemică. Efectul diuretic se instalează lent peste 3-5 zile, iar cel de retenție a potasiului – imediat.

Începutul acțiunii se constată peste 4 ore, efectul diuretic exprimat apare peste 3-4 zile, perioada de înjumătățire constituind 15-35 de ore. Astfel, poate fi administrat o dată în zi.

Indicații. Edeme, cauzate de creșterea conținutului de aldosteron, rezistență la medicația antihipertensivă.

Contraindicații. Hiperglicemie, insuficiență renală acută, insuficiență hepatică.

Efecte adverse. Somnolență, slăbiciune generală, ataxie, ginecomastie.

Eplerenonul – inhibitor selectiv nou al aldosteronului, utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace după infarct de miocard.

Triamterenul și *amiloridul* acționează la nivelul tubului distal, blocând canalele de sodiu și facilitând eliminarea sodiului, clorului și a echivalentului de apă. Sub acțiunea acestor preparate, polul apical al celulelor tubulare se hiperpolarizează, fapt ce explică efectul deprimant asupra secreției de potasiu.

Efectul diuretic se instalează după 2 ore de la administrarea orală și se menține 12-16 ore în cazul triamterenului și 24 de ore la utilizarea amiloridului.

Indicații. Utilizarea combinată cu alte diuretice.

Efecte adverse. Hiperkaliemie, hiponatriemie, slăbiciune musculară, depresie.

INDICAȚIILE TERAPEUTICE ALE DIURETICELOR SALURETICE

1. *Edeme* (cardiace, renale, hepatice), edem pulmonar acut după infarct miocardic.

2. *Hipertensiune arterială,* se pot folosi ca medicație de debut în formele ușoare. Frecvent se asociază cu alte antihipertensive pentru a combate retenția de sodiu și creșterea volumului plasmatic, mecanisme compensatoare întâlnite la administrarea antihipertensivelor din alte grupe. Mecanismul acțiunii antihipertensive se explică prin eliminarea la început a ionilor de sodiu, consecutiv scăzând volumul plasmatic, debitul cardiac și valorile tensiunii arteriale. La bolnavii cu HTA există însă o tendință de reținere a ionilor de sodiu în peretele vascular, iar diureticele elimină acest sodiu și astfel reactivitatea vaselor în vasoconstricția noradrenergică scade.

3. *Hipercalcemie.* Furosemidul reduce reabsorbția calciului la nivelul ansei Henle, deci poate fi utilizat ca medicație de urgență în acest caz.

4. *Hipercalciurie idiopatică* – se administrează diuretice tiazidice.

5. *Sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic* – furosemid.

6. *Diabet insipid nefrogen* – hidroclorotiazidă, deoarece interferă cu procesul de diluare a urinii.

EFECTELE ADVERSE ALE DIURETICELOR

Depleția de potasiu este un efect advers important al diureticelor cu eficiență ridicată și medie. Hipopotasemia poate cauza aritmii cardiace la pacienții care primesc digoxină. Depleția de potasiu depinde de tipul de diuretic și de circumstanțele în care acesta este utilizat. Diureticele de ansă cauzează o scădere mai mică a potasemiei decât tiazidele în cazul unui efect diuretic echivalent, dar au o eficacitate mai crescută, mai ales la doze mari.

Aportul alimentar insuficient de potasiu predispune la hipopotasemie. Riscul este mai marcat la vârstnici, care au un aport foarte scăzut. Hipopotasemia poate fi agravată de asocierea cu alte medicamente precum: beta-2 agoniști adrenergici, teofilina, glucocorticoizii, amfotericina. Hipopotasemia în timpul terapiei cu diuretice

este mai probabilă în caz de hiperaldosteronism primar, dar mai ales secundar (boli hepatice, sindrom nefrotic, insuficienţă cardiacă congestivă). Pierderi de potasiu apar în caz de diaree, vărsături concomitente în terapia cu diuretice.

Depleţia de potasiu poate fi micşorată de asigurarea unui aport alimentar adecvat de potasiu cu alimentele (fructe, sucuri de fructe, legume); prin combinarea dintre diuretice care elimină potasiul cu cele care economisesc potasiul; administrarea diureticelor intermitent; administrarea suplimentelor de potasiu, de exemplu, clorură de potasiu sau aspartat de potasiu şi magneziu (*Aspacardin*).

- **hiperpotasemia** – poate apare după administrarea de diuretice care economisesc potasiul la pacienţi cu funcţie renală alterată. De asemenea, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei şi antagoniştii angiotensinei II pot produce creşterea potasiului plasmatic. De asemenea ciclosporina, indometacina şi alte antiinflamatoare nesteroidiene pot cauza hiperpotasemie în asociere cu diureticele care economisesc potasiul;
- **hipovolemia** – poate rezulta în caz de supradozare. Poate cauza hipotensiune posturală şi ameţeli. O hipovolemie insidioasă se poate dezvolta la vârstnici, pacienţii devenind somnolenţi şi letargici. De asemenea, pot creşte ureea plasmatică, putându-se instala chiar insuficienţa renală;
- **hiponatremia** – poate apare la pacienţii care consumă o cantitate mare de apă atunci când iau diureticele. Probabil poate avea loc şi o creştere a secreţiei de hormon antidiuretic. Se recomandă administarea intermitentă şi restricţia aportului de apă. De asemenea, combinarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cu diuretice care economisesc potasiu poate duce la hiponatriemie severă;
- **hiperuricemie** – apare mai ales după tiazide. Se recomandă administrarea de probenecid (uricozuric) sau alopurinol (uricoinhibitor);
- **depleţie de magneziu**. Este cauzată de diureticele de ansă şi tiazide, dar şi de diureticele care economisesc potasiul. Poate determina iritabilitate neuromusculară, tetanie, dar şi aritmii cardiace, mai ales ventriculare;
- **toleranţă scăzută la glucoză** cauzată de diureticele care produc hipokaliemie prelungită, adică de ansă şi tiazidele. Potasiul intracelular este necesar pentru formarea insulinei, astfel fiind posibilă deficienţa de insulină. Creşte necesarul de insulină la pacienţii diabetici, dar efectul este reversibil după câteva luni;
- **influenţa asupra homeostaziei calciului** – pierderea renală de calciu este crescută de către diureticele de ansă. Hipocalcemia poate fi dăunătoare în special la vârstnici. Tiazidele scad excreţia urinară de calciu şi de aceea se preferă la cei predispuşi la osteoporoză şi pentru a reduce riscul fracturii de şold.

INTERACŢIUNI

Diureticele de ansă pot creşte ototoxicitatea aminoglicozidelor şi nefrotoxicitatea unor cefalosporine. AINS au tendinţa de a produce o retenţie de sodiu, care contrabalansează efectul diureticelor. Tratamentul cu diuretice la cei care iau litiu

poate precipita toxicitatea acestui medicament (creşterea eliminării ionilor de sodiu este acompaniat de o reducere a excreţiei litiului).

Abuzul de diuretice se poate declanşa, de exemplu, în cazul curelor de slăbire sau la cei cu anorexie nervoasă. Astfel poate apare o depleţie severă de potasiu şi sodiu cu leziuni tubulare renale datorită hipopotasemiei cronice.

Prezintă interes sporit diureticele de origine vegetală. Plantele cu efect diuretic sunt multiple şi se administrează sub formă de infuzii, decocturi. Cele mai frecvent utilizate în practica de ambulator sunt: frunzele strugurilor-ursului sau merişorului, mugurii de mesteacăn, părţile aeriene ale cozii-calului, florile de albăstriţă, fructele de ienupăr etc.

Plantele enumerate manifestă efect diuretic moderat şi pot fi utilizate în retenţie neînsemnată de urină şi pentru profilaxia edemelor la bolnavii cu patologie cardiovasculară şi hepatică. Avantajele diureticelor vegetale sunt incidenţa mică a complicaţiilor, inclusiv a dezechilibrului electrolitic.

Tabelul 64

Preparate diuretice

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Manitol *Mannitum*	Flacoane, 30 g; flacoane, sol. 15%-200, 400 şi 500 ml	Intravenos în jet sub formă de soluţie oficinală de 15% sau soluţie pregătită *ex tempore* cu apă injectabilă sau soluţie 5% glucoză
2.	Diclotiazid *Dichlothiazidum*	Comprimate, 0,1 şi 0,025 g	Peroral, în timpul sau după luarea mesei o dată dimineaţa sau în 2 prize (în prima jumătate a zilei)
3.	Clopamid *Clopamidum*	Comprimate, 0,02 g	Peroral, începând cu doza de 0,04 g (dimineaţa), majorând doza până la 0,06 g
4.	Acidul etacrinic *Acidum etacrynicum*	Comprimate, 0,05; 0,1 g; fiole 0,05 g	Peroral şi intravenos, câte 0,05 g
5.	Furosemid *Furosemidum*	Comprimate, 0,04 g; fiole, sol. 1%-2 ml	Peroral, câte 0,04 g în zi (dimineaţa); intramuscular şi intravenos câte 0,02 g în 2 zile
6.	Torasemid *Torasemidum*	Comprimate, 0,0025, 0,005, 0,01; Fiole, sol. 0,02, 0,05, 0,1, 0,2 g	Câte 1 comprimat 1 dată pe zi sau sol. 0,5% - 2 ml, 4 ml i.m., i.v. în 10-20 ml sol. NaCl
7.	Indapamid *Indapamidum*	Comprimate, 0,0025, prolongate – 0,0015 g	Câte 1 comprimat de 2 ori pe zi; prolongate – o dată pe zi
8.	Spironolactonă *Spironolactonum*	Comprimate, 0,025 g	Peroral, câte 0,1-0,2 g de 2-4 ori în zi. După apariţia efectului câte 0,075-0,025 g în zi
9.	Epleronon *Eplerononum*	Comprimate, 0,025; 0,05 g	Câte 1 comprimat pe zi
10.	Triamteren *Triamterenum*	Pulbere, Capsule, 0,05 g	Peroral, câte 0,05-0,1-0,2 g în zi în 1-2 prize după dejun şi prânz

9.2. Medicamente cu acţiune asupra metabolismului acidului uric

Guta este o stare generată de anomalia metabolismului substanţelor caracterizată prin creşterea nivelului de acid uric. În consecinţă, sărurile de sodiu ale acidului uric au afinitate faţă de ţesuturile sinoviale ale articulaţiilor mici şi în cazul modificării pH-lui tisular în partea acidă se produce cristalizarea lor şi depozitarea în cavităţile articulaţiilor. Ultima cauzează procesul inflamator. În faza acută tratamentul gutei este orientat spre abolirea durerii (analgezice), iar în faza cronică a bolii – în reducerea concentraţiei acidului uric. Aceasta poate fi realizată prin două modalităţi – inhibiţia sintezei acidului uric sau amplificarea eliminării lui.

Clasificarea

I. Preparate utilizate în atacul acut de gută:

- colchicină;
- antiinflamatoarele nesteroidiene: fenilbutazonă (Butadion[R]), indometacină, nimesulid (Nimesil[R]), diclofenac, naproxen etc.

II. Preparate utilizate în tratamentul etiopatogenetic al gutei:

1. Uricoinhibitori (inhibitori ai sintezei acidului uric): allopurinol, acid orotic.

2. Medicamente uricozurice: probenecid, sulfinpirazonă, benzbromaronă, etebenecid (etamidă), cincofen, urodan.

3. Uricolitice: uratoxidază.

4. Preparate care contribuie la descompunerea calculilor urinari şi la eliminarea lor din organism: fitolizină, urolesan.

Medicamentele utilizate în atacul acut de gută

Colchicina este un alcaloid extras din *Colchium autumnale*. Administrată în atacul de gută, colchicina reduce eficient durerea şi atenuează manifestările inflamatorii în 12-24 de ore. Ea nu modifică metabolismul şi eliminarea uraţilor şi nu realizează efecte antiinflamatorii şi antialgice în situaţii diferite de gută. Colchicina reduce răspunsul antiinflamator la microcristalele de urat de sodiu şi modifică unele activităţi metabolice ale granulocitelor implicate în fagocitoză. Acţiunea antigutoasă nu este corelată cu capacitatea sa antimitotică.

Specificitatea răspunsului la colchicină are valoare diagnostică. Colchicina este preferată fenilbutazonului şi indometacinei în episoadele acute de gută. Ea se asociază cu medicamentele, care scad uricemia, pentru prevenţia atacului de gută declanşat de mobilizarea uraţilor din depozite.

Colchicina provoacă diaree, însoţită de greaţă, vomă şi dureri abdominale, efecte care apar şi după administrarea parenterală.

Intoxicaţia acută se manifestă prin diaree sanguinolentă, şoc, hematurie, oligurie şi deprimarea ascendentă a sistemului nervos central.

Antiinflamatoarele nesteroidiene

Sunt medicamente eficiente în cursul crizei de gută şi constituie o alternativă terapeutiă la bolnavii care prezintă intoleranţă digestivă la colchicină. Efectul favorabil se datorează:

- Inhibării COX şi împiedicării eliberării de prostaglandine cu rol proinflamator;
- Reducerii procesului de fagocitoză macrofagică a cristalelor de uraţi.

Uricoinhibitorii

Sunt medicamente ce reduc uricemia prin inhibarea sintezei de acid uric în organism.

Allopurinolul este absorbit bine la nivel digestiv. Începutul acţiunii se constată peste 2-4 ore şi se menţine 8-12 ore. Se conjugă incomplet cu proteinele plasmatice. Doza se stabileşte în concordanţă cu conţinutul plasmatic al acidului uric.

Preparatul se opune sintezei acidului uric prin inhibarea xantinoxidazei, care participă la transformarea hipoxantinei în xantină şi a xantinei în acid uric. Ca rezultat scade formarea uraţilor în serul sanguin şi se preîntâmpină depozitarea ultimelor în ţesuturi şi rinichi.

Indicaţii. Gută primară şi secundară, nefrolitiază, tratamentul citostatic şi radioterapia în cadrul tumorilor, psoriazis, în tratamentul prelungit cu corticosteroizi pentru prevenţia dezvoltării nefropatiei acidourice.

Contraindicaţii. Insuficienţă renală, sarcină.

Efecte adverse. Acutizarea gutei, dispepsie, dermatite, creşterea temperaturii, eozinofilie.

Acidul orotic inhibă formarea acidului inozinic, precursor al hipoxantinei, şi are o eficacitate uricoinhibitoare mai redusă comparativ cu allopurinolul.

Uricozuricele

Probenecidul şi etamida blochează reabsorbţia acidului uric şi intensifică eliminarea sa renală. Deşi nivelul plasmatic al acidului uric nu înregistrează scăderi semnificative, depozitele de uraţi se reduc considerabil, cu resorbţia tofilor gutoşi şi atenuarea fenomenelor artritice. Pentru a preîntâmpina formarea calculilor renali, volumul urinar trebuie crescut, iar pH-ul urinar menţinut în jurul valorii 6.

Probenecidul se absoarbe rapid la nivel digestiv şi circulă legat extensiv de proteinele plasmatice. Este biotransformat hepatic şi eliminat renal, în principal sub formă de metaboliţi, excreţia sa fiind favorizată de alcalinizarea urinei.

Probenecidul este ineficient în insuficienţa renală cronică. Deşi, în general, este bine tolerat, în cursul tratamentului pot să apară efecte adverse digestive (greaţă, vomă, anorexie) şi alergice (febră, dermatită, prurit, necroză hepatică, anemie aplastică ş. a.), probenecidul poate, de asemenea, precipita atacul gutos şi apariţia de calculi.

Etamida. Efectul său se instalează peste 4-5 ore şi se menţine până la 10 ore. Preparatul se utilizează în tratamentul gutei cronice, nefrolitiazei cu formarea uraţilor.

Etamida este contraindicată bolnavilor cu boli hepatice şi renale grave, dispepsie şi dizurie.

Sulfinpirazona este metabolitul activ al fenilbutazonei, cu acțiune uricozurică puterice prin inhibarea reabsorbției tubulare a acidului uric. Efectul său este de 4-5 ori mai puternic decât al probenecidului. Concomitent cu acțiunea uricozurică are și efect antiagregant plachetar. Este mai bine tolerată decât probenecidul.

Reacții adverse. Iritație gastrică, reacții alergice cutanate, risc crescut de nefrolitiază urică comparativ cu probenecidul.

Este recomandată în tratamentul de fond al gutei cronice, la bolnavii cu uricozurie scăzută și funcție renală neafectată.

Benzbromarona se activează prin metabolizare hepatică rezultând benzarona (metabolitul activ). Este un uricozuric cu efect prelungit - timp de 24-48 ore - și puternic, care induce rapid scăderea uricemiei, cu aproximativ 50-60% ca urmare a inhibării reabsorbției tubulare a acidului uric. Spre deosebire de celelalte uricozurice, se poate administra și la pacienții cu insuficiență renală.

Reacții adverse. Risc de precipitare a uraților în căile urinare și dezvoltarea litiazei urice, diaree, reacții alergice cutanate, declanșarea acceselor de gută, la începutul tratamentului prin mobilizarea depozitelor tisulare de acid uric.

Urodanul. Sărurile de piperazină și de litiu din componența preparatului formează cu acidul uric compuși solubili, care se elimină din organism. Începutul acțiunii se constată peste 4-6 ore (tab. 65).

Indicații. Gută, urolitiază, poliartrită cronică.

Uricolitice

Uratoxidaza este obținută din *Aspergillus flavus*. Este o enzimă proteolitică ce reduce în mod rapid și prelungit uricemia prin transformarea acidului uric în alantoină solubilă, care se elimină ușor pe cale renală. Poate produce reacții alergice de toate tipurile și crize acute de gută (se asociază cu colchicina).

Se utilizează în tratamentul de urgență al hiperuricemiei severe și tranzitorii:

- în hemopatiile maligne cu citostatice,
- la bolnavii cu insuficiență renală ce fac dializă,
- gută severă tofacee.

Urolesanul conține ulei de pin, ulei de mentă, ulei de ricin, extract din morcov sălbatic, extract din conuri de hamei și extract din sovârf (tab. 65).

Exercită efect spasmolitic și contribuie la eliminarea calculilor uretrali, manifestă efect antiinflamator.

Indicații. Gută cronică, nefrolitiază cu formarea uraților.

Contraindicații. Afecțiuni hepatice și renale grave, dispepsie.

Fitolizina este un fitopreparat constituit din extractele unui șir de plante. Exercită efect diuretic, antiinflamator și spasmolitic. Se utilizează pentru dizolvarea calculilor renali și facilitarea eliminării lor cu urina.

Tabelul 65

Preparate care influențează metabolismul acidului uric

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Allopurinol *Allopurinolum*	Comprimate, 0,1 g	Peroral, câte 0,2-0,4 g în zi în decurs de 2-3 săptămâni
2.	Etebenecid *Aethebenecidum*	Comprimate, 0,35 g	Peroral, câte 0,7 g de 4 ori în zi în decurs de 10-12 zile
3.	Urodan *Urodanum*	Flacoane, 100 g (granule)	Peroral, câte 1 linguriță de ceai dizolvată în ½ pahar de apă de 3-4 ori pe zi înainte de luarea mesei
4.	Urolesan *Urolesanum*	Flacoane, 15 ml	Peroral, câte 8-10 picături pe o bucată de zahăr de 3 ori în zi înainte de masă

Capitolul X. PREPARATE CU ACȚIUNE ASUPRA MIOMETRULUI

Miometrul face parte din structurile musculare netede, apte să desfășoare o activitate contractilă în lipsa oricărei stimulări exterioare. Miocitele care-l alcătuiesc, generează potențiale de acțiune, ce se propagă prin zone membranare cu rezistență electrică minimă. În același timp, activitatea uterină este modulată prin intermediul sistemului nervos vegetativ și al unui număr mare de mediatori și hormoni, care acționează pe receptori specifici. De asemenea, contractilitatea miometrului este puternic influențată de statutul endocrin al organismului, sarcina modificând fundamental proprietățile fibrei musculare uterine. Variațiile hormonale din timpul ciclului menstrual pot influența, dar în măsură mai mică, sensibilitatea miometrului. În declanșarea contracției fibrei musculare netede uterine, o etapă absolut indispensabilă, este creșterea concentrației de Ca^{2+} intracelular. Aceasta se realizează fie prin deschiderea canalelor de calciu în celulă, fie prin mobilizarea ionului din depozitele intracelulare.

Relaxarea musculară este tot un proces activ și necesită excluderea calciului din celulă sau reintroducerea acestuia în depozitele intracelulare.

Ocitocicele reprezintă o clasă de medicamente care cresc forța și frecvența contracțiilor uterine. Sunt utilizate în corectarea hipotoniilor și hipokineziilor din timpul travaliului la termen, în scop abortiv (malformații fetale, feți morți) sau în scop hemostatic (prin contracția miometrului se obliterează vasele sanguine din peretele uterin) – hemoragiile din postpartumul imediat, hemoragiile din avorturile incomplete, endometrite, hemoragii disfuncționale etc.

Tocoliticele reduc contracțiile miometrului. Sunt utilizate în combaterea travaliului prematur (ce determină o naștere înainte de termen) sau în combaterea hipertoniei și hiperkineziei care pot însoți uneori un travaliu la termen.

CLASIFICAREA OCITOCICELOR	
1. Preparate ce cresc predominant contracțiile fazice, ritmice ale uterului	**2. Preparatele ce măresc predominant tonusul uterin**
➢ **hormonii:** - oxitocina - demoxitocina	➢ **alcaloizii din ergot:** - ergotamina - ergotalul - ergometrina - metilergometrina

➢ **prostaglandinele:** - dinoproston (PGE_2) - dinoprost ($PGF_{2\alpha}$) - carboprostil (analog de sinteză al $PGF_{2\alpha}$) - sulproston, metenoprost (derivați de sinteză ai PGE_2) - gemeprost, misoprost (derivați de sinteză ai PGE)	- **Ademol**

Indicațiile ocitocicelor:

- inducerea și susținerea contracțiilor uterine în timpul travaliului;
- controlul involuției uterine;
- hemoragie uterină postpartum și postabortum;
- inducerea avortului terapeutic;
- menoragii, metroragii.

CLASIFICAREA TOCOLITICELOR

- **β_2 – adrenomimetice:** salbutamol, fenoterol, terbutalină, hexoprenalină, ritodrină.
- **Antiinflamatoarele nesteroidiene:** indometacină, ibuprofen, naproxen, acid mefenamic.
- **Sulfat de magneziu**
- **Blocante ale canalelor de calciu:** nifedipină.
- **Antispastice miotrope:** drotaverină, rociverină.
- **Anestezice generale:** oxibutirat de sodiu.
- **Alcool etilic.**

Ocitocicele

În perioada nașterii, prin stimularea contracțiilor, ocitocicele facilitează travaliul și mențin ritmicitatea contracțiilor, induc travaliul (în pauzele dintre contracții are loc oxigenarea fătului).

Oxitocina este un peptid secretat la nivelul nucleilor supraoptic și paraventricular din hipotalamus. În cazul administrării intravenoase efectul se instalează peste 1-2 min și se menține 15-20 min. Mărește permeabilitatea membranelor pentru ionii de K^+, crește conținutul intracelular al Na^+ și Ca^{2+}. Drept consecință, scade potențialul și crește excitabilitatea celulară, se stimulează sistemul adenilatciclază. Se amplifică contractilitatea corpului miometrului, îndeosebi la finele sarcinii și concomitent scade tonusul colului uterin. Contracția uterului poartă un caracter ritmic, ce permite afluxul sângelui oxigenat. Intensifică secreția prolactinei, dilată vasele sanguine, reducând neînsemnat tensiunea arterială (tab. 66).

Indicații. Insuficiența forțelor de contracție în perioada nașterii, atonie uterină, hemoragii uterine hipotonice, în operație cezariană pentru decolarea placentei.

Contraindicații. Necorespunderea dimensiunilor craniului dimensiunilor bazinului, în caz de prezentație transversală și oblică a fătului, iminența rupturii uterului.

Efecte adverse. În caz de supradozare – ruptură de uter.

Demoxitocina are efecte asemănătoare oxitocinei, dar efectul ocitocic este mai intens.

Prostaglandinele sunt substanțe naturale sau analogi de sinteză ai prostaglandinelor PGE și PGF. Efectul ocitocic este mai intens în trimestrele II și III de sarcină.

Indicații:

- inducerea avortului terapeutic;
- inducerea travaliului la termen;
- profilaxia metroragiilor postpartum.

Reacții adverse. Spasm uterin, greață, vomă, vasoconstricție la administrarea analogilor de PGE, vasodilatație la administrarea dozelor mari de analogi ai PGE.

Contraindicații. Operații de cezariană în antecedente; astm bronșic, glaucom.

Dinoprostul (Prostaglandina F2α). Efectul ocitocic se instalează peste 1-2 min la administrarea intravenoasă și se menține 15-20 min (tab. 66).

Preparatul exercită influență stimulatorie exprimată asupra miometrului. Provoacă contracții ritmice și creșterea tonusului uterului concomitent cu dilatarea colului uterin. Prezintă o verigă intermediară între receptorii și fibrele contractile ale miometrului, stimulează atât mușchii transversali, cât și cei circulari ai uterului, mărește conținutul acetilcolinei, activează adenilatciclaza, stimulează sinteza AMPc, mărind astfel sensibilitatea miometrului față de hormoni, scade nivelul progesteronului și mărește concentrația estradiolului.

Exercită influență asupra miometrului indiferent de termenul sarcinii. Totodată, spectrul acțiunii dinoprostului nu se limitează la miometru. Dinoprostul mărește tonusul musculaturii bronșice, crește debitul cardiac, mărește frecvența contracțiilor cardiace, constrictă vasele pulmonare, sporește motilitatea tractului gastrointestinal.

Indicații. Dilatarea preoperatorie a colului uterin, întreruperea sarcinii la termenele tardive, hemoragii abundente după naștere. Se administrează extra- și intraamnial.

Contraindicații. Astm bronșic, tendință spre bronhospasm, epilepsie, boli cardiovasculare grave.

Efecte adverse. Tahicardie, bronhospasm, flebite, creșterea sensibilității algice și termice, hipertonia miometrului și uneori chiar ruptură de uter, endometrită.

Alcaloizii din ergot sunt capabili să genereze o gamă largă de efecte farmacologice, în special la nivelul SNC și în teritoriul musculaturii netede. Miometrul reprezintă unul dintre cele mai sensibile țesuturi la administrarea alcaloizilor de ergot.

Ergometrina maleat provoacă contractarea uterului la finele sarcinii şi măreşte tonusul colului uterin. Contracţia poartă, de regulă, un caracter tetanic, fapt ce îl deosebeşte de oxitocină. Acţionează asupra miometrului indiferent de termenul sarcinii.

Începutul acţiunii la administrarea intravenoasă se constată peste 0,5-1 min şi durează 2-4 ore.

Indicaţii. Hemoragii uterine.

Contraindicaţii. Sarcină, angor pectoral.

Efecte adverse. Cardialgii, angor pectoral, reducerea lactaţiei.

Metilergometrina exercită următoarele efecte adverse: cefalee, ameţeli, hipertensiune arterială, bradicardie, şoc, la administrare i.v. sau i.m.: greaţă, vomă (tab. 66).

Ademolul stimulează contracţia uterului, exercită acţiune tranchilizantă, analgezică, beta-adrenoblocantă, ganglioblocantă, calciu-modulatoare şi anticolinesterazică. Se utilizează în insuficienţa forţelor de contracţie a uterului în perioada naşterii (tab. 66).

Tocoliticele

Produc relaxarea uterină. Sunt indicate pentru profilaxia iminenţei de avort şi a naşterii premature.

β_2 – adrenomimeticele reprezintă cea mai importantă clasă de tocolitice. Ele pot inhiba, până la oprirea completă, contracţiile miometrului, scăzând, concomitent şi tonusul uterin. Acţiunea lor se datorează stimulării receptorilor β_2 de la nivelul celulelor musculare netede miometriale, urmată de activarea adenilatciclazei. Ultima determină o creştere a AMPc intracelular, cu stimularea ieşirii Ca^{2+} din celulă şi cu relaxare consecutivă.

Principalul dezavantaj al β_2-adrenomimeticelor îl constituie diminuarea eficacităţii tratamentului odată cu prelungirea duratei terapiei şi creşterea dozelor, ca urmare a desensibilizării receptorilor β_2. De asemenea, această clasă de medicamente generează destul de frecvent tahicardii, accentuarea cardiopatiei ischemice, hiperglicemie, fiind evident contraindicate la cardiaci şi la diabetici.

Magneziul sulfat este utilizat, în special, în combaterea sau prevenirea convulsiilor tonico-clonice din sindroamele de preeclampsie sau eclampsie (hipertensiunea indusă de sarcină).

Mecanismul de acţiune este puţin cunoscut. Probabil, că ionul de Mg^{2+} antagonizează acţiunea ionului de Ca^{2+}, acesta fiind indispensabil contracţiei musculare.

Sulfatul de magneziu este mai puţin eficient decât β_2-adrenomimeticele, când este utilizat ca agent tocolitic, dar şi efectele adverse sunt mai reduse. De aceea, el poate constitui o alternativă la terapia cu adrenomimetice, atunci când acestea sunt contraindicate.

Totuşi, principala utilizare rămâne terapia preeclampsiei şi eclampsiei.

Alcoolul etilic, administrat în doze mari, în perfuzie, are efect tocolitic. În doze mici are efect spasmolitic uterin.

Tabelul 66

Preparatele cu influență asupra miometrului

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Ergotamină maleat *Ergotamini maleas*	Comprimate, 0,0002 g Fiole, sol. 0,02% - 1 și 2 ml	Peroral, intramuscular, intravenos, câte 0,0002 g (2 ml)
2.	Metilergometrină *Methylergometrinum*	Fiole, sol. 0,02% - 1ml	Intramuscular, intravenos, câte 0,0002 g (2 ml)
3.	Oxitocină *Oxytocinum*	Fiole, 1 ml (5 UA)	Intramuscular, câte 0,5-2 UA. La administrarea intravenoasă se dizolvă 1 ml de oxitocină în 500 ml soluție 5% de glucoză, și se administrează câte 5-8 picături pe minut, dar nu mai mult de 40 picături pe minut
4.	Fenoterol *Fenoterolum*	Comprimate, 0,005 g Fiole, sol. 0,005%-10 ml	Peroral, câte 0,005 g fiecare 2-3 ore. Intravenos în perfuzie câte 0,0005 g dizolvată în 500 ml sol. 5% de glucoză
5.	Dinoprost *Dinoprostum*	Fiole, sol. 0,5% - 1 ml	40 mg intraamnial. În perfuzie i.v. inițial 2,5 mcg/min, maxim 20 γ/min
6.	Dinoproston *Dinoprostonum*	Concentrat, sol. 0,1% - 1 ml în fiole	0,5 mg în canalul cervical cu ajutorul cateterului
7.	Ademol *Ademolum*	Fiole, sol. injectabilă, 1% - 2 ml	S.c., i.m., i.v. câte 2 ml sol. 1%

Capitolul XI. PREPARATELE MEDICAMENTOASE CU INFLUENȚĂ ASUPRA SÂNGELUI

Preparatele medicamentoase, care influențează asupra sângelui, se împart în două grupe:

1. Medicamente care influențează hematopoieza.
2. Medicamente care influențează coagulabilitatea sângelui, fibrinoliza și agregarea plachetară.

11.1. Medicația antianemică

I. MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN ANEMIILE FERIPRIVE (hipocrome)

A. Preparate de fier (tab. 67):

1. Preparate pentru administrarea orală: glutamat feros, lactat feros, gluconat feros, ferroplex, hemostimulină, fumarat feros, sulfat feros, tardiferon, fitoferrolactol etc.
2. Preparate pentru administrarea parenterală: fercoven, ferrum-Lek, venofer, dextriferon, fier sorbitex (Jecofer)

B. Preparat de cobalt: coamid

II. MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN ANEMIILE MEGALOBLASTICE (prin deficit al factorilor de maturare): cianocobolamină (vit B_{12}), hidroxicobalamină, acid folic

III. MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN ANEMIILE HEMOLITICE

a. Antioxidanți: tocoferol acetat (vit. E)

b. Glucocorticoizi

c. Masă eritrocitară

IV. MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN ANEMIILE HIPO-ȘI APLASTICE

a. Anabolizantele steroidiene: metandrostenolon, nandrolonă decanoat (retabolil), nandrolonă fenilpropionat (fenobolil)

b. Vitaminele: B_1, B_6, B_{12}, B_c, C.

c. Beta – adrenomimetice: orciprenalină

V. MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN ANEMIILE PRODUSE DE UNELE BOLI CRONICE: Eritropoetină (epoetina alfa și beta).

Anemiile sunt afecțiuni caracterizate prin diminuarea cu minimum 10% a valorilor hemoglobinei și a numărului de hematii. Există două mecanisme majore de apariție a anemiilor:

1. Prin deficit de producere a eritrocitelor generat de:

- tulburări de sinteză a globulelor – talasemii;

• deficitul factorilor de maturare – anemii megaloblastice;
• alterări ale eritroblaştilor – anemii hipoplastice.

2. Prin distrugere crescută a eritrocitelor:

• prin hemoragii – anemii posthemoragice;
• prin distrugerea intravasculară de eritrocite – anemii hemolitice acute şi cronice.

Procesul de formare a eritrocitelor se desfăşoară în măduva hematogenă din oasele late (vertebre, stern, coaste, oasele craniului ş. a.), iar menţinerea constantă a numărului de hematii în sângele circulant este rezultatul unui echilibru care există între două procese opuse: eritropoieza şi eritroliza.

Pentru desfăşurarea normală a procesului de eritropoieză este indispensabilă prezenţa proteinelor, fierului şi a factorilor de maturare (vitamina B_{12} şi acidul folic), fierul fiind necesar pentru sinteza hemoglobinei, iar vitamina B_{12} având rol în sinteza ADN-lui.

Preparatele de fier

Farmacocinetica. Fierul se absoarbe prin mucoasa intestinală pe calea difuziei active şi pasive. Absorbţia pasivă a fierului se realizează prin cili, în cazul excesului de fier în lumenul intestinal şi, de asemenea, în complex cu aminoacizii şi peptidele. Pentru facilitarea absorbţiei, fierul pătruns cu produsele alimentare şi preparatele medicamentoase în stomac şi în intestin este necesar să fie redus din fier trivalent în bivalent cu participarea acizilor clorhidric şi ascorbic. Agenţii reductori sunt, de asemenea, grupările N ale aminoacizilor (cisteina) şi proteinelor, acizii organici (citric, de mere). Contribuie la absorbţia fierului: cuprul, cobaltul, magneziul, zincul, alcoolul în asociere cu integritatea mucoasei.

Absorbţia fierului este împiedicată de: oxalaţi, fosfaţi, carbonat de calciu, antacide, cloramfenicol, tetracicline, afectarea mucoasei intestinale, secreţia pancreasului sau preparatele care conţin pancreatină, administrarea fierului în timpul sau îndată după luarea mesei.

În epiteliul vilos fierul se conjugă cu proteina apoferitină, formând feritina. Ultima pătrunde în sânge. În patul sanguin fierul se leagă cu proteina transferină, transformându-se în ferotransferină. Complexul dat trece fierul în depou – măduva osoasă, splină şi alte ţesuturi. Fierul se elimină prin rinichi, tubul digestiv, transpiraţie, cu epiteliul descuamat.

Farmacodinamia. În măduva osoasă din fier şi proteine se sintetizează hemoglobină, în muşchi – mioglobină. Fierul se utilizează pentru sinteza diferitor enzime: citocromilor, dehidrogenazelor, citocromului-C-oxidazei, catalazei, peroxidazei.

Indicaţiile preparatelor de fier:

1. În tratamentul anemiilor hipocrome (fierodeficitare), posthemoragice, cauzate de dereglarea absorbţiei fierului.

2. În profilaxia anemiilor la gravide, nou-născuţi, la donatori.

Efectele adverse ale preparatelor de fier:

1. Ca rezultat al conjugării fierului cu hidrogenul sulfurat se formează un compus insolubil în apă – sulfură de fier, care se sedimentează în zona parahilară a dinților și în mucoasa intestinală, diminuând peristaltismul intestinal și generând constipații. Masele fecale se colorează în negru.

2. Exercită acțiune iritantă asupra mucoasei tractului gastrointestinal, cauzând diaree, greață, vomă, dureri în regiunea epigastrică.

Intoxicația acută cu preparatele de fier este însoțită de dezvoltarea enteritei (dureri abdominale, vomă hemoragică, diaree), scăderea volumului sângelui circulant, a rezistenței vasculare periferice, hipotonie, creșterea temperaturii corpului, majorarea permeabilității vasculare.

Asistența medicală urgentă constă în efectuarea spălăturii gastrice și intestinale cu hidrocarbonat de sodiu, administrarea complexonilor (tetacin de calciu și deferoxamină), menținerea activității cardiace și a tonusului vascular.

Preparatele de fier folosite în tratamentul anemiilor feriprive se pot administra oral (*glutamat feros, lactat feros, gluconat feros, ferroplex, hemostimulină, fumarat feros, sulfat feros, ferocolinat, tardiferon etc.).*

Intoleranța fierului în cazul administrării orale (boli ale tractului gastrointestinal) argumentează administrarea parenterală a preparatelor de fier. Pentru administrare intravenoasă se utilizează următoarele preparate: *fercoven, ferrum-Lek, venofer, dextriferon, fier sorbitex.*

Preparatele de fier se administrează îndelungat, până la saturația depourilor cu fier și dispariția manifestărilor anemiei, ulterior se continuă efectuarea tratamentului de substituție.

Contraindicații. Anemii aplastice, anemii hemolitice, boli hepatice și renale cronice, boli inflamatorii cronice, leucemii.

Epoetina este un preparat al eritropoetinei, o glicoproteină purificată care stimulează eritropoieza. Se administrează câte 50 mg/kg de 3 ori pe săptămână intravenos. Se utilizează în anemia indusă de insuficiența renală cronică.

În tratamentul anemiilor hipercrome se utilizează cianocobalamina și acidul folic.

Cianocobalamina este sintetizată de microflora intestinală. Mărește conținutul formelor mature de eritrocite în sângele periferic, contribuie la înlăturarea hipoxiei tisulare. Ameliorează metabolismul miocardului, ficatului și țesutului nervos.

Mecanismul de acțiune. Cobalaminele sunt factori de creștere, necesari pentru hematopoieza obișnuită și maturarea eritrocitelor. Cobalamina participă la sinteza grupărilor de metil labile, ARN-lui, metioninei, acizilor nucleici.

Indicații. Anemii hipercrome de diversă geneză, nevrite, radiculite, paralizii, hipotrofie, distrofie, boli hepatice, boala actinică.

Efecte adverse. Reacții alergice, excitarea SNC, tahicardie, dureri cardiace.

Acidul folic contribuie la maturarea eritrocitelor după tipul normoblastic. Concomitent cu cianocobalamina participă la sinteza bazelor purinice și pirimidinice, acizilor nucleici, proteinelor.

Indicații. Anemii hipercrome de diversă geneză, sarcină, alăptarea, sprue, boala actinică.

CLASIFICAREA PREPARATELOR CARE INFLUENȚEAZĂ LEUCOPOIEZA

Stimulatorii leucopoiezei	*Inhibitorii leucopoiezei*
- nucleinat de sodiu - pentoxil - molgramostim (leucomax – factor stimulent al coloniilor de granulocite sau G - CSF) - filgrastim (neupogen – factor stimulant al coloniilor de macrofage sau GM - CSF) - leucogen - batilol - etaden	- novembihina - mercaptopurina - mielosan - dopan - tiofosfamid etc.

Pentoxilul şi *metiluracilul* prezintă derivații nucleotidelor, părțile componente ale ARN-lui şi ADN-lui. Preparatele stimulează leucopoieza, accelerează procesele regeneratorii, contribuie la cicatrizarea ulcerelor stomacului şi duodenului, măresc reactivitatea imunologică, manifestă acțiune antiinflamatoare.

Mecanismul de acțiune. Stimulează metabolismul nucleotidelor, măresc numărul de mitoze în celulele țesutului conjunctiv, activează fagocitoza.

Indicații. Leucopenie de diversă geneză, boli inflamatorii şi infecțioase, ulcer gastroduodenal, boala actinică, fracturi, pancreatite cronice.

Tabelul 67

Preparatele care influențează hematopoieza

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Lactat fieros *Ferrosi lactas*	Pulbere, Capsule, 1 g	Peroral, câte 1 g o dată în zi
2.	Sulfat fieros *Ferrosi sulfas*	Capsule, 0,5 g	Câte 0,3-0,5 de 3-4 ori pe zi
3.	Ferroplex *Ferroplexum*	Drajeuri	Peroral, câte 1-2 drajeuri de 3 ori pe zi
4.	Fercoven *Fercovenum*	Fiole, 5 ml	Intravenos, câte 5 ml (primele 2 zile câte 2 ml) pe zi
5.	Ferrum Lek *Ferrum Lek*	Fiole, 2 ml (pentru administrare i/m); Fiole, 5 ml (pentru administrare i/v)	Intramuscular, câte 2 ml de 2 ori pe zi; intravenos, după schemă, nu mai mult de 10 ml pe zi
6.	Coamid *Coamidum*	Pulbere, Fiole, sol. 1% - 1 ml	Subcutanat, câte 1 ml 1 dată pe zi; peroral, câte 0,1 g de 3 ori pe zi
7.	Cianocobalamină *Cyanocobalaminum*	Fiole, sol. 0,003%, 0,01; 0,02%, 0,05% -1 ml	Subcutanat, intramuscular, câte 1 ml soluție 0,003% zilnic, soluție de 0,01% - peste o zi

8.	Acid folic *Acidum folicum*	Pulbere, Comprimate, 0,001 g	Câte 0,001 g de 3 ori pe zi
9.	Epoetin *Epoetinum*	Sol. injectabilă, flacoane, 1000 UI, 2000 UI, 400 UI, 10000 UI	Intravenos, câte 50 mg/kg de 3 ori pe săptămână
10.	Metiluracil *Methyluracilum*	Pulbere, comprimate, 0,5 g; supp. rect., 0,5 g; unguent, 10%	Peroral şi rectal, câte 0,5 g de 3 ori pe zi; unguentul de aplicat topic
11.	Pentoxil *Pentoxylum*	Pulbere, comprimate, 0,025; 0,2 g	Peroral, câte 0,2 g de 3 ori pe zi
12.	Nucleinat de natriu *Natrii nucleinas*	Pulbere, fiole, sol. 2%; 5% - 5 şi 10 ml	Peroral, câte 0,25 – 1 g de 3 ori pe zi; intramuscular, câte 5-10 ml soluţie de 2% sau 5% o dată pe zi
13.	LeuCOXen *LeuCOXenum*	Comprimate, 0,02 g	Peroral, câte 0,02 g de 3-4 ori pe zi

PREPARATE CARE REGLEAZĂ HEMOSTAZA ŞI FIBRINOLIZA

Tulburările hemostazei şi fibrinolizei apar în multiple stări patologice: creşterea coagulabilităţii sângelui şi inhibiţia fibrinolizei, care induce trombogeneza; bolile cardiovasculare (cardiopatie ischemică, ateroscleroză, hipertensiune arterială etc.); combustii; degerături; perioade pre- şi postoperatorii etc. Fenomene de hipercoagulare pot să se producă în cadrul utilizării aparatelor de circulaţie artificială, protezelor vasculare şi valvulelor artificiale ale cordului. Reducerea coagulabilităţii sângelui şi sporirea fibrinolizei se poate constata în bolile hepatice, hipo- şi avitaminoze, în intervenţii chirurgicale, boala actinică. Sindromul hemoragic este caracteristic pentru coagularea intravasculară diseminată a sângelui.

Preparatele, ce influenţează procesele hemostatice şi fibrinolitice, sunt divizate în două grupe principale:

- preparate care inhibă hemostaza şi intensifică fibrinoliza (preparate antitrombotice);
- preparate care măresc coagularea sângelui şi inhibă fibrinoliza (preparate hemostatice).

La preparatele antitrombotice se referă: anticoagulantele, antiagregantele şi fibrinoliticele.

11.2. Anticoagulantele

Anticoagulantele sunt substanţele medicamentoase care împiedică procesul de coagulare, prevenind formarea trombilor sau extinderea unor trombi existenţi. Ele se opun procesului de transformare a fibrinogenului solubil în fibrină insolubilă prin inhibarea activităţii sau formării unuia sau mai multor factori ai coagulării.

Antitrombotice

1) Anticoagulantele.
2) Antiagregantele.
3) Fibrinoliticele.
4) Preparatele ce ameliorează vâscozitatea şi reologia sângelui.

CLASIFICAREA ANTICOAGULANTELOR

Anticoagulantele directe

1. Heparina standard (nefracţionată): heparina de sodiu, heparina de calciu.

2. Heparinele cu masă moleculară mică (HMMm) sau fracţionate: nadroparina, dalteparina, tinzaparina, enoxaparina, reviparina, logiparina.

3. Heparinoizii: danaparoidul sodic, pentosanul polisulfat de sodiu, sulodexid.

4. Antagoniştii direcţi ai trombinei:

a. hirudina şi analogii ei: hirudina, bivaluridina, lepirudina.

b. preparate semisintetice şi sintetice: argatroban, efegatran, melagatran, ximelagatran.

5. Preparatele ce fixează ionii de Ca^{++} în sânge: citratul de sodiu.

6. Preparatele antitrombinei III: antitrombina III.

7. Inhibitorii FX – apixaban, endoxaban, fondaparinux, rivaroxaban.

Anticoagulantele indirecte

1. Derivaţii cumarinici: acenocumarol (sincumar), warfarină, biscumacetat de etil (neodicumarină), fenprocumonă, fepromaronă.

2. Derivaţii indandionei: difenadionă, fenindionă (fenilină), omefină.

Heparina este un mucopolizaharid sulfatat, cu greutate moleculară de aproximativ 60000 D, obţinut din mucoasa intestinală de porc sau din plămân de bovine.

Farmacodinamie. Heparina împiedică formarea tromboplastinei, trombinei din protrombină, fibrinei din fibrinogen, inactivează trombina şi fibrina, inhibă agregarea plachetară, adeziunea leucocitelor şi eritrocitelor. Inhibarea coagulării se datorează cuplării cu antitrombina III (AT_{III}), care are rol de protează inhibitoare a coagulării. Acţiunea singulară a AT_{III} este redusă; prin cuplare cu heparina, AT_{III} îşi amplifică acţiunea de 1000 de ori şi inactivează trombina, factorii de coagulare XII, XI, X, VII, plasmina şi calicreina.

Suplimentar:

1. Heparina activează lipoproteinlipaza şi reduce conţinutul lipidelor şi colesterolului în sânge.
2. Manifestă efect antiinflamator şi antialergic.
3. Dilată vasele (inclusiv coronariene), scade TA.
4. Amplifică diureza, elimină acidul uric.
5. Micşorează nivelul glucozei în sânge.

6. Dilată bronhiile, însă scade activitatea surfactantului în plămâni.

7. Stimulează activitatea parathormonului, leagă adrenalina.

Farmacocinetica. Heparina este inactivă la administrare orală. Se absoarbe bine în cazul administrării parenterale, dar în administrarea intramusculară pot apărea hematoame la locul injectării. În plasmă se găsește în procente egale, atât ca fracție liberă, cât și legată de proteinele plasmatice. Este metabolizată hepatic și se elimină renal sub formă de uroheparină, care are o activitate antitrombinică slabă. Se dozează în unități internaționale (UI).

Indicații. Pentru prevenția și limitarea trombogenezei (SCID- sindrom de coagulare intravasculară diseminată), în caz de infarct de miocard, tromboze, embolii, bolnavilor cu proteze valvulare, în hemodializă, transfuzia de sânge, în tratamentul tromboflebitelor, ulcerelor trofice (topic sub formă de unguent).

Efecte adverse:

1. În cazul administrării intravenoase - acțiune iritantă locală și dureri pe traiectul vaselor.

2. Hematurie și hemoragii.

3. Insuficiență cardiovasculară.

4. La administrarea îndelungată – osteoporoză și calcificarea țesuturilor moi.

În cazul supradozării heparinei se utilizează *protamină suflat*.

Actualmente, în scopul prevenției tromboemboliilor, se utilizează pe larg heparinele fracționate (cu greutate moleculară mică), cum sunt: *nadroparina de calciu (Fraxiparina[R]), enoxaparina de sodiu (Clexan[R]), sulodexidul (Vessel Due[R])*. Preparatele nominalizate posedă un șir de avantaje, comparativ cu heparina standartă. Manifestă biodisponibilitate excelentă la administrare subcutanată, au timpul de înjumătățire mai mare, practic sunt lipsite de efectul antitrombinic, ceea ce contribuie la o incidență mai mică a reacțiilor indezirabile.

Particularitățile heparinelor cu masă moleculară mică (HMMM)

1. Nu penetrează placenta și epiteliul glandelor mamare.

2. Nu au efect embriotoxic, teratogen și mutagen.

3. Administrare odată/zi cu scop profilactic și 1-2 ori/zi cu scop curativ.

4. Posibilitatea utilizării în ambulator la gravide după raportul risc/eficacitate.

5. Nu necesită o titrare riguroasă a dozelor.

6. Nu necesită un control strict de laborator

7. Posibilitatea utilizării de durată (de la 6 săptămâni până la 6 luni) la gravide deoarece anticoagulantele indirecte sunt contraindicate.

8. Utilizarea largă în obstetrică și ginecologie, îndeosebi în: afecțiunile cardiovasculare; sindromul antifosfolipidic; coagularea intravasculară diseminată (gestoze, anemii, insuficiența placentară cronică, varice).

9. Practic nu produc trombocitopenie inductibilă.

10. La utilizarea profilactică e suficientă determinarea trombocitelor înainte, apoi de 2 ori/săptămână.

11. Nu sunt substituiente între ele.

Sulodexidul este un heparinoid cu proprietăți antitrombotice, fibrinolitice, hipolipemiante și angiprotectoare, obținut din mucoasa intestinală a animalelor. Inhibă

agregarea plachetară, factorul Xa, scade concentrația fibrinogenului în sânge. Crește nivelul activatorului tisular al plasminogenului și reduce concentrația inhibitorului plasminogenului din sânge. Acțiunea hipolipidemiantă a sulodexidului se explică prin stimularea activității lipoproteinlipazei și catabolismului lipoproteinelor aterogene. Inhibă proliferarea celulelor musculare netede vasculare, favorizează restabilirea structurii și funcției endoteliocitelor, ameliorează proprietățile reologice ale sângelui. Eficacitatea în nefropatia și angiopatiile diabetice se datorează micșorării grosimii membranei bazale vasculare.

Indicații. Ateroscleroza arterelor periferice cu risc de tromboză, angiopatiile diabetice, infarctul miocardic acut (în scopul profilaxiei secundare).

Inhibitorii direcți ai factorului Xa fac parte dintr-o clasă nouă care împiedică formarea trombinei, asemănându-se cu heparinele fracționate. Se indică pentru prevenirea tromboemboliilor în intervenții ortopedice. Din această clasă fac parte: *apixabanul, endoxabanul, fondaparinuxul* și *rivaroxabanul*. Sunt anticoagulante sintetice care inhibă indirect trombina. Inhibă factorul Xa, ceea ce duce la scăderea formării trombinei și, respectiv, la inhibarea agregării plachetare. Comparativ cu HMMM, perioada de înjumătățire este mai mare (aproximativ 17 ore), fapt ce argumentează utilizarea lor o dată pe zi.

Anticoagulantele indirecte

Reprezentații acestui grup sunt: *etilbiscumacetatul, acenocumarolul, fenindiona etc.*

Clasificarea după durata de acțiune

1. De durată scurtă: acenocumarol, biscumacetat de etil, fenindionă
   - latența efectului - 12-48 ore
   - durata menținerii efectului - 36 –72 ore
   - perioada de înjumătățire - 2 – 11 ore
2. De durată medie: omefina
   - latența efectului - 48 - 72 ore
   - durata menținerii efectului - 48 –96 ore
   - perioada de înjumătățire - 8 – 12 ore
3. De durată lungă: warfarina, fepromarona, fenprocumona, difenadiona
   - latența efectului - 48-96 ore
   - durata menținerii efectului - 120 –480 ore
   - perioada de înjumătățire - 14 – 47 ore

Farmacodinamia. Anticoagulantele indirecte sunt substanțele care acționează ca antimetaboliți ai vitaminei K la nivel hepatic. Ele inhibă toate etapele de sinteză a factorilor de coagulare care fac parte din complexul protrombinic (II, VII, IX și X), etape dependente de vitamina K. Preparatele dilată vasele coronariene, măresc permeabilitatea vaselor, relaxează musculatura bronhiilor, intestinului, sporesc eliminarea acidului uric. Fenindiona acționează cel mai îndelungat (până la 4 zile), etilbiscumacetatul – până la 48 ore.

Farmacocinetica. Administrate oral se absorb bine din tubul digestiv. Se leagă

în proporție de peste 90% cu proteinele plasmatice. Sunt metabolizate hepatic. Penetrează bariera placentară și se secretă în cantități mici în laptele matern.

Indicații

1. Tratamentul trombozei venoase profunde, tromboflebitelor.
2. Profilaxia tromboemboliilor în trombozele venoase profunde.
3. Profilaxia tromboemboliilor la pacienții cu fibrilație atrială.
4. Profilaxia tromboemboliilor la pacienții cu valvulopatii și valvule protetice.
5. Angina pectorală instabilă.
6. Infarctul miocardic acut.
7. Dereglări tranzitorii ale circulației cerebrale, ictus ischemic.
8. Ateroscleroza vaselor periferice (membrelor inferioare).
9. Perioada postoperatorie (chirurgie, ginecologie, ortopedie etc.).

Efecte adverse. Hemoragii interne, intestinale, gastrice; dureri abdominale, greață, vomă, gust neplăcut în cavitatea bucală, erupții cutanate.

Contraindicații. Hemoragii, sarcina, lactația, intervenții chirurgicale, afecțiuni cu grad înalt de hemoragii, ulcer gastric sau duodenal în acutizare, insuficiența renală și hepatică gravă, dereglări ale circulației cerebrale de tip hemoragic, extracții dentare. Ca antidot specific în hemoragiile produse de supradozarea anticoagulantelor indirecte se folosește fitomenadiona (vitamina K).

Antagoniștii direcți ai trombinei

Hirudina este căpătată din *Hirudo medicinalis.* Formează un complex ireversibil cu trombina, nu necesită prezența AT III și nu este inactivată ca heparina de proteinele trombocitelor activate, vitronectină, fibronectină. Plecând de la acțiunea anticoagulantă cunoscută a hirudinei, s-au obținut prin inginerie genetică structuri polipeptidice, precum lepirudina, desirudina, bivalirudina etc. Acestea sunt utilizate pentru prevenirea tromboemboliilor la cei cu trombocitopenie la heparină, în intervenții coronariene sau intervenții de artroplastie. Compușii scad riscul de sângerări severe și mortalitate.

Bivaluridina (Hirulog) este un inhibitor reversibil al trombinei libere și cuplate cu trombusul. Are efect pozitiv în profilaxia trombozelor venoase, cardiopatia ischemică, infarctul acut de miocard (în asociere cu streptokinaza). Exercită efect similar sau mai benefic ca al heparinei.

Lepirudina - hirudină recombinată, cu excepția grupei sulfat la tirozina 63. Posedă un efect antitrombotic și anticoagulant puternic. Este mai eficientă ca heparina în preîntâmpinarea trombozei dependente de trombocite după lezarea peretelui arterial. Reacționează direct cu trombina, formând un complex. Mai eficient înlătură sau preîntâmpină trombii reziduali.

Indicațiile. Profilaxia și tratamentul trombozelor arteriale și venoase; Preparate de elecție la pacienții cu trombocitopenie după heparină pentru continuarea tratamentului anticoagulant.

Efegatranul este un inhibitor reversibil lent al centrului activ al trombinei. Raportul dintre efectul anticoagulant/riscul hemoragiilor constituie 16:1. Este rezistent la acțiunea factorului trombocitar 4. Nu s-au depistat priorități față de heparină în

vederea frecvenței consecințelor nefavorabile ale bolilor: recidivele anginei pectorale, infarctului de miocard; letalității; angioplasticii coronariene.

Inhibitorii trombinei cu masă moleculară mică (melagatran, ximelagatran).

Inhibă trombina liberă și cea cuplată cu trombul prin penetrarea în el. Nu necesită AT III. Nu provoacă complicații cauzate de inactivarea heparinei. Exercită efect mai mic în trombozele venoase ca heparina, deoarece mai puțin influențează parametrii coagulabilității.

Indicațiile. Tromboze arteriale în: infarct miocardic acut, ictus ischemic, angină pectorală instabilă, angioplastia coronariană; tromboze venoase, coagularea intravasculară diseminată (CID), stări patologice cu pericol de tromboze (traume, sepsis, metastaze cancer); efectuarea hemodializei, circulației extracorporale.

Avantajele:

- nu necesită control de laborator;
- interacțiuni minime cu alte medicamente;
- eficacitatea comparabilă cu HMMM și warfarina în profilaxia trombozelor venoase;
- frecvența hemoragiilor este redusă.

11.3. Antiagregantele plachetare

Antiagregantele plachetare sunt substanțele care inhibă procesele trombocitare implicate în formarea trombului. Ele prelungesc timpul de sângerare, scad adeziunea și agregarea plachetară.

- *Plachetele sanguine* (*trombocitele*) sunt elemente figurate anucleate, în număr de 150000 – 450000/mm^3, cu o durată medie de viață de circa 12 zile, implicate în hemostaza sanguină.
- Agregarea plachetară inițiază procesul de formare a *trombului alb plachetar*, datorită prezenței unor compuși bioactivi la nivelul plachetelor:

- *trombosteina*, asemănătoare actomiozinei, care participă la deformabilitatea plachetară;

- *stocuri granulare* de Ca^{2+}, ATP și ADP, eliberate în momentul agregării;

- *acidul arahidonic*, transformat în endoperoxizi ciclici care formează tromboxanul TXA_2, cu efect proagregant puternic, sub acțiunea tromboxansintetazei;

- *factori plachetari* (*factorul plachetar 3*, implicat în coagulare; *factorul plachetar 4* cu acțiune antiheparinică, *PAF- factorul de agregare plachetară*);

- *factorul XIII al coagulării* care stabilizează cheagul de fibrină prin formarea de legături între monomerii de fibrină și de stabilizare a rețelei prin legături covalente transversale.

Agregarea plachetară se desfășoară în mai multe etape:

- legarea ADP de receptorii membranari specifici;
- inhibarea adenilatciclazei;
- modificarea conformației spațiale a receptorilor pentru glicoproteine GP IIb/IIIa care devin capabili de a lega specific fibrinogenul;

- legarea fibrinogenului în prezenţa ionilor de Ca^{2+} de receptorii IIb/IIIa.

Antiagregatele se pot clasifica şi în funcţie de mecanismul de acţiune, putând acţiona prin:

- *blocarea ciclooxigenazei* cu împiedicarea formării TXA_2 (efectul antiagregant plachetar depinzând de inhibarea preferenţială a ciclooxigenazei plachetare faţă de cea a ciclooxigenazei endoteliale) – AINS, sulfinpirazonă, triflusal.
- *împiedicarea acţiunii factorului VIII al coagulării* (*factorul Willebrand*) - dextranii;
- *creşterea AMPc*
  - *prin stimularea adenilatciclazei* – prostaciclină (epoprostenol, iloprost);
  - *prin inhibarea fosfodiesterazei* (dipiridamol);
- *împiedicarea efectului proagregant al serotoninei prin blocarea receptorilor 5-HT$_2$-serotoninergici* (ketanserină);
- *inhibarea legării ADP-dependente a fibrinogenului la nivelul receptorilor membranei plachetare GP IIb/IIIa - împiedicarea expunerii receptorilor* (ticlopidină, clopidogrel);
- *blocarea selectivă a receptorilor plachetari GP IIb/IIIa* (anticorpi monoclonali de tipul *abciximabului*, antagonişti peptidici precum *tirofiban, eptifibatid*);
- *inhibarea recaptării adenozinei* (dipiridamol, lidoflazină);
- *preparate antiagregante combinate:* agrenox (acid acetilsalicilic+ dipiridamol), cardiomagnil (acid acetilsalicilic+hidroxid de magneziu).

CLASIFICAREA

A. Inhibitorii metabolismului acidului arahidonic al plachetelor:

1. Inhibitorii ciclooxigenazei: acid acetilsalicilic şi AINS, sulfinpirazonă, triflusal.
2. Inhibitorii selectivi ai tromboxansintetazei: indobufen, ridogrel, picotamid, vapiprost.

B. Preparatele ce măresc concentraţia şi durata acţiunii AMPc:

3. Activatorii adenilatciclazei: prostaciclină, alprostadil, epoprostenol, iloprost.
4. Inhibitorii fosfodiesterazei:

a. derivaţii xantinici: pentoxifilină, aminofilină, xantinol nicotinat.

b. alcaloizii din vinca minor: vinpocetină.

5. Inhibitorii adenozindizaminazei şi fosfodiesterazei: dipiridamol, triflusal.

C. Antagoniştii receptorilor Tr A_2: sulotroban, ridogrel, picotamid, dextranii 40, 70.

D. Blocantele receptorilor ADP **ai trombocitelor:** ticlopidină, clopidogrel.

E. Antagoniştii selectivi ai receptorilor plachetari GP IIB/IIIA: abciximab, eptifibatid, tirofiban, xemilofiban, lamifiban, ortofiban, fradafiban, lefradafiban, sibrafiban.

F. Preparate ce stimulează sinteza PGI_2: pentoxifilină, derivații cumarinici, acidul nicotinic.

G. Antagoniștii receptorilor $5HT_2$ **SEROTONINERGICI:** ketanserină.

H. Preparatele ce inhibă eliberarea factorilor trombocitari: piracetam

I. Preparate cu efect antiagregant nedefinitivat și necunoscut: nitrații, blocantele canalelor de calciu, antihistaminicele.

Indicațiile antiagregantelor

I. Profilaxia primară și secundară a dereglărilor circulației cerebrale:
- dereglări tranzitorii ale circulației cerebrale,
- ictus ischemic incipient,
- ictus ischenic manifest,
- ateroscleroza vaselor cerebrale.

II. Profilaxia primară și secundară a dereglărilor circulației coronariene:
- infarctul miocardic acut
- angina pectorală instabilă și stabilă
- recidivele infarctului miocardic

III. Profilaxia primară și secundară a dereglărilor circulației periferice:
- endarterita obliterantă,
- ateroscleroza, fumatul, hipertensiunea arterială,
- angiopatia diabetică.

IV. Profilaxia trombozelor și emboliilor la pacienții cu:
- valvule protetice, șunt aorto-coronarian, anastomoze arterio-venoase,
- tromboflebite, varice, ulcere trofice,
- perioada postoperatorie, imobilizare, hemodializă, circulație extracorporală.

Contraindicațiile antiagregantelor:
- ulcer gastric și duodenal, gastrite în acutizare sau anamneză,
- diateze hemoragice,
- sarcina, lactația,
- hemoragii,
- reacții alergice la preparat,
- afecțiuni grave ale ficatului și rinichilor.

Inhibitori ai ciclooxigenazei plachetare

Acidul acetilsalicilic. Pe lângă efectele antiinflamator, analgetic și antipiretic, acidul acetilsalicilic prezintă un efect antiagregant plachetar de lungă durată. Blochează ciclooxigenaza trombocitelor. Aceasta contribuie la inhibiția sintezei tromboxanului A_2 și, consecutiv, previne agregarea plachetară, vasoconstricția și prelungește timpul de coagulare a sângelui. Se utilizează în profilaxia trombozelor la persoanele în vârstă și afectați de angor pectoral.

Efecte adverse. Tulburări digestive exprimate prin pirozis, greață, vomă, hematemeză, ce pot cauza generarea ulcerului gastric și duodenal. Posibilitatea apariției fenomenelor alergice impun testarea sensibilității la aspirină.

Sulfinpirazona este metabolitul fenilbutazonei obținut prin hidroxilare alifatică

la nivelul catenei laterale care substituie nucleul pirazolonic. În terapie este utilizată predominant ca uricozuric.

Triflusalul inhibă agregarea plachetară *in vitro* şi *in vivo*. Inhibă formarea TrA_2 ca rezultat al blocării selective şi ireversibile a ciclooxigenazei trombocitelor. Inhibă fosfodiesteraza cu creşterea AMPc în trombocite. Stimulează eliberarea de NO^- şi inhibă producerea superoxid anionului de neutrofile. Rar provoacă hemoragii în comparaţie cu acidul acetilsalicilic şi poate fi folosit înainte de intervenţii chirurgicale. Se indică ca antiagregant la pacienţii cu cardiopatie ischemică. După administrarea internă se metabolizează rapid, nu cumulează.

Alte AINS prezintă în mod secundar efecte antiagregante plachetare. Utilizarea lor în acest scop este limitată de reacţiile adverse frecvente.

Antiagregante plachetare care împiedică acţiunea factorului VIII al coagulării

Dextranii sunt polizaharide de origine microbiană, produse de *Leuconostoc mesenteroides*, utilizate în terapie ca substituenţi de plasmă. Au o acţiune inhibitoare reversibilă asupra funcţiilor plachetare (efect *antisludge*) prin împiedicarea acţiunii factorului VIII al coagulării, de aceea, pot prelungi timpul de sângerare.

Prostaciclina PGI2 (Epoprostenolul) este un derivat lipidic bioactiv provenit din acidul arahidonic. Se formează la nivelul endoteliului vascular şi are proprietăţi antiagregante plachetare.

Iloprostul este un analog sintetic al epoprostenolului, administrat în perfuzie i.v.

Antiagregante plachetare care acţionează prin creşterea AMPc

Dipiridamolul scade adeziunea trombocitelor la suprafeţele trombogenice, scade agregarea plachetară şi prelungeşte durata coagulării sângelui.

Mecanismul de acţiune. Inhibă fosfodiesteraza, crescând astfel cantitatea de AMPc din trombocite, care are efect antiagregant.

Indicaţii. Profilaxia şi tratamentul accidentelor tromboembolice.

Reacţii adverse. Cefalee, vertij, greaţă, vomă, diaree.

Antagonişti ai receptorilor 5-HT_2 serotoninergici

Ketanserina, pe lângă efectul antihipertensiv datorat blocării receptorilor 5-HT_2 vasculari şi α_1-adrenergici, are şi efecte antiagregante plachetare datorită proprietăţilor antiserotonici (prin blocarea receptorilor 5-HT_2 plachetari).

Ketanserina se utilizează în:

- hipertensiune arterială, însoţită de fenomene de tromboză;
- tromboflebită acută;
- hemoroizi;
- boală Raynaud.

Antagonişti tetrahidrotienopiridinici ai receptorilor GP IIb/IIIa

Ticlopidina (Ticlid®) manifestă activitate antiagregantă mai marcată decât acidul acetilsalicilic. Totodată, efectul se dezvoltă mai lent (peste 7-8 zile, comparativ cu acidul acetilsalicilic – peste 1 oră). Spre deosebire de acidul acetilsalicilic, ticlopidina blochează legarea adenozindifosfatului (ADP) de receptorii trombocitelor şi conjugarea lor cu fibrinogenul, inhibă adezivitatea trombocitelor şi eritrocitelor.

Concomitent, ticlopidina stimulează formarea prostaglandinelor E_1 şi D_2 şi prostaciclinei, ameliorează microcirculaţia.

Indicaţii. Profilaxia şi tratamentul trombozelor în accidente vasculare cerebrale, cardiopatie ischemică, infarct miocardic; prevenţia trombozelor în cardiochirurgie şi hemodializele repetate; profilaxia retinopatiei diabetice.

Reacţii adverse. Diaree, dureri abdominale, reacţii alergice, vertij. Uneori sunt posibile fenomene hemoragice, trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză.

Clopidogrelul selectiv şi ireversibil blochează cuplarea ADP de receptorii membranari. Are un efect mai rapid ca ticlopidina (peste 1 oră se blochează agregarea cu 55%, peste 5 ore – 80%). Este mai avantajoasă asocierea cu acidul acetilsalicilic decât cu ticlopidina (mai puţine reacţii adverse).

Indicaţii. Profilaxia infarctului miocardic, profilaxia ictusului, profilaxia trombozelor vaselor periferice.

Contraindicaţii. Copii până la 18 ani, sensibilitate la preparat.

Anticorpi monoclonali blocanţi ai receptorilor GP IIb/IIIa

Abciximabul acţionează prin blocarea receptorilor membranari plachetari GP IIa/IIIb, împiedicând prin mecanism competitiv legarea fibrinogenului la nivelul situsului receptorial.

Indicaţii:

- angioplastii coronariene pentru prevenirea complicaţiilor tromboembolice;
- asocierea altor antiagregante plachetare prin mecanisme complementare (aspirina, heparina) duce la efect terapeutic mărit.

Inhibitori nepeptidici ai receptorilor plachetari GP IIb/IIIa

Tirofibanul face parte dintr-o clasă nouă de medicamente, fiind un blocant nepeptidic al receptorilor trombocitari GP IIb/IIIa.

Tirofibanul este utilizat limitat, sub strictă supraveghere medicală, în:

- prevenirea infarctului miocardic la bolnavii cu angină Prinzmetal;
- în debutul infarctului, la bolnavii cu analize de laborator care îl confirmă (ECG, valori crescute ale LDH, CPK), asociat frecvent cu heparine fracţionate şi acid acetilsalicilic.

Inhibitori peptidici de tip RGD ai receptorilor plachetari GP IIb/IIIa

Eptifibatida. Efectul antiagregant plachetar al eptifibatidei se explică prin împiedicarea legării fibrinogenului de receptorii plachetari membranari specifici (GP IIb/IIIa).

Indicaţii:

- angină instabilă;
- infarct non Q confirmat de ECG şi de creşterea enzimelor specifice (creatinfosfokinaza - CPK, lactatdehidrogenaza - LDH).

11.4. Fibrinoliticele

Fibrinoliticele sunt substanţe medicamentoase care lezează cheagul de fibrină prin activarea directă sau indirectă a plasminei (fig. 10). Eficacitatea acestor medicamente este mare asupra trombilor apăruţi recent, dar sunt ineficiente faţă de trombii mai vechi de 72 de ore.

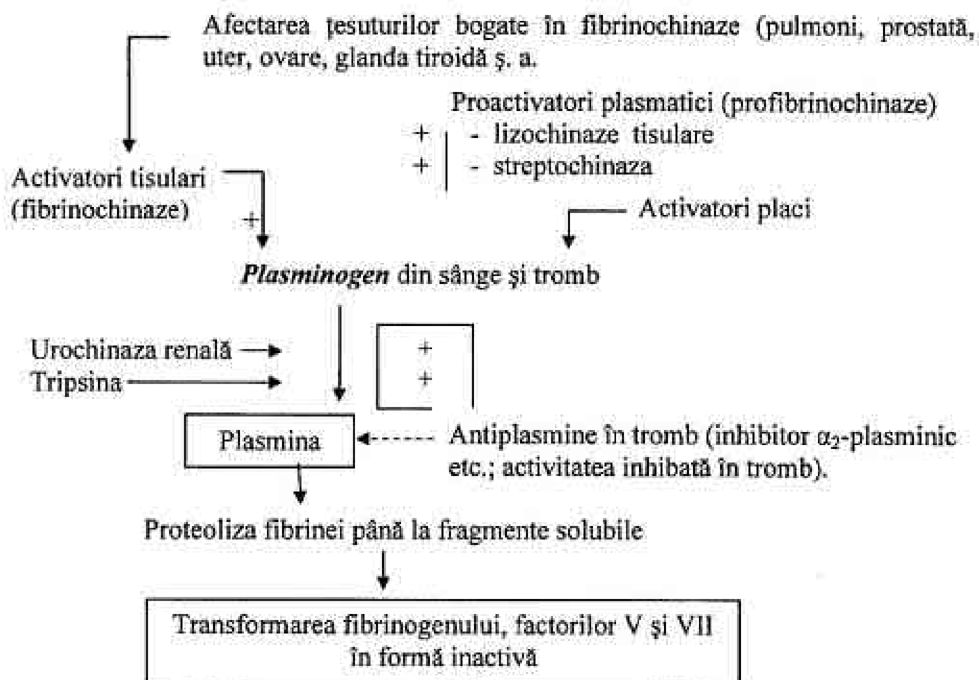


Fig. 10. *Schema activării sistemului plasminei (fibrinolizinei)*

Activarea sistemului fibrinolitic se realizează prin fibrinolitice directe și indirecte.

Clasificarea fibrinoliticelor

A. Cu acțiune directă: fibrinolizina, tripsina.

B. Cu acțiune indirectă: streptochinaza, streptodechaza, anistreplaza - t-AP (alteplaza), rt-AP (actilize, reteplaza), urochinaza, prourochinaza, nasaruplaza, lanoteplaza, tenecteplaza, stafilochinaza.

Clasificarea după generații:

generația I-a: fibrinolizina, urochinaza.

genetația II-a: alteplaza, streptochinaza, streptodechaza.

generația III-a: duteplaza, reteplaza, nasaruplaza, lanoteplaza, tenecteplaza, stafilochinaza.

Indicațiile fibrinoliticelor:

- tratamentul infarctului miocardic acut,
- angina pectorală instabilă cu tromboză subtotală,
- tromboembolia acută a arterei pulmonare,
- tromboza venelor profunde,
- tromboembolia vaselor periferice,
- trombi pe valvulele artificiale, protetice ale cordului,
- restabilirea permeabilității cateterelor trombate.

Contraindicațiile fibrinoliticelor:

A. Absolute:

- anevrism disecant de aortă
- pericardita acută
- hemoragie activă

B. Relative:

- hemoragii în anamneză
- hemoragii oftalmice
- anevrism intracranian
- endocardită bacteriană subacută
- hemoragii gastrointestinale recente
- utilizarea contraceptivelor intrauterine
- insuficiența renală
- infecție streptococică acută
- traumă recentă
- reanimare de durată
- hemoragii urogenitale
- graviditatea
- intervenție chirurgicală
- vârstnici (peste 75 de ani)
- hipertensiune arterială (peste 200/120 mmHg)
- dereglări ale circulației cerebrale de tip hemoragic

Reacțiile adverse ale fibrinoliticelor. Hemoragii intracraniene, hemoragii sistemice, dereglări imunologice, hipotensiunea arterială, rupturi ale miocardului, reacții alergice.

Fibrinolizina este o enzimă proteolitică, prezentă permanent în sânge sub formă inactivă (profibrinolizină sau plasminogen). Provoacă liza fibrinei în cheagurile recente ale sângelui. Acțiunea fibrinolizinei se produce preponderent pe suprafața trombului.

Indicații. Tromboembolii recente ale arterelor pulmonare și periferice; infarct miocardic acut; tromboflebită acută și acutizarea celei cronice.

Reacții adverse. Dureri pe traiectul venei, hiperemia feței, dureri abdominale și retrosternale, creșterea temperaturii, frisoane, urticarie și alte reacții alergice.

Streptochinaza este o proteină sintetizată de streptococii β-hemolitici de grup H.

Mecanismul de acțiune. Se asociază cu proactivatorul plasminogenului, iar complexul rezultat catalizează transformarea plasminogenului în plasmină, proces care declanșează fibrinoliza. Se utilizează în perfuzie intravenoasă, inițial 250000 UA într-o jumătate de oră, apoi 100000 UA timp de 24-72 ore.

Reacții adverse. Febră de natură alergică, hemoragii, cefalee, dureri lombare. În cazul unui titru crescut de anticorpi antistreptococici pot apărea manifestări alergice severe sau rezistență la tratament.

Urochinaza este o enzimă sintetizată de rinichiul uman, care transformă direct plasminogenul inactiv în plasmină, datorită cărui fapt efectul apare mai rapid, decât în cazul streptochinazei.

Prourochinaza este precursorul monocatenar al urochinazei, obținut prin inginerie genetică. Are avantajul unei activități fibrinolitice mai selective la nivelul cheagului de fibrină.

Alteplaza, comparativ cu alte preparate fibrinolitice (în special cu streptochinaza), acționează mai selectiv asupra trombului, are perioadă de înjumătățire mai redusă (4,5 min) și nu manifestă proprietăți antigenice, ceea ce permite administrarea repetată a preparatului, inclusiv la bolnavii ce au administrat anterior streptochinaza.

Similar altor preparate trombolitice, alteplaza în doze terapeutice poate genera complicații hemoragice. Ultimele limitează administrarea vastă a preparatului.

Alteplaza se utilizează în calitate de tratament trombolitic în primele 12 ore de la începutul infarctului miocardic și, de asemenea, în cazul tromboemboliei pulmonare acute.

Reteplaza diferă de alteplază prin deleția unui fragment peptidic neimplicat în producerea efectului fibrinolitic. Are un clearcance hepatic mai scăzut care permite, spre deosebire de alteplază, adminstrarea i.v. în bolus.

Tenecteplaza (TNK-tPA) este o variantă de alteplază obținută prin tehnici de inginerie genetică, cu o eliminare mai lentă decât aceasta și o specificitate mai bună pentru fibrină, caracteristici care permit administrarea sa în bolus i.v.

Substituenții plasmatici

- Soluțiile cristaloide izotonice, sol. 5%, 10%, 33% Glucoză, alte soluții izotonice de clorură de sodiu 5, 10, 20% - difuzează repede prin pereții capilarelor. Se utilizează în combaterea stărilor de deshidratare (exicoze), dar părăsesc patul vascular rapid.
- Soluțiile macromoleculare – albumina umană, în soluție, utilizată ca substituent de plasmă.
- Soluțiile polielectrolitice sunt utilizate pentru hemodializă, în insuficiență renală, intoxicații diverse.

Dextranii sunt polizaharide, polimeri ai glucozei. Se utilizează 2 tipuri:

- Dextran 40 cu M=40.000 în sol. 10%.
- Dextran 70 cu M=70.000 în sol. 6%.

Dextran 40 (Rheomacrodex), în sol. 10% la administrarea i.v., provoacă o creștere a volumului circulant, care se menține 3-4 ore. Are efect antisludging, împiedică formarea agregatelor de hematii, cu favorizarea circulației în capilare.

Dextran 70 (Macrodex) se administrează în soluție de 6%. Exercită efect mai prelungit față de dextran 40. Are proprietăți antitrombotice, datorate inhibării funcțiilor plachetare. Provoacă o creștere a volumului circulant. Majorează întoarcerea venoasă, reduce vâscozitatea sângelui și adezivitatea eritrocitelor. Manifestă efect reologic în condiții de șoc (când se produce îngrămădirea eritrocitelor în capilare).

Indicații. Soc hipovolemic. Pot înlocui 1-1,5l de sânge sau plasmă, preveni trombozele, arteriopatiile periferice obliterante.

Efecte adverse:

- accidente anafilactice (datorate asemănării structurale cu unele polizaharide din capsula pneumococilor la persoane care au suferit de infecție pneumococică),
- reacții alergice,
- reacții anafilactoide - complexe imune între dextrani și anticorpi.

11.5. Hemostaticele

Pentru profilaxia și tratamentul hemoragiilor acute și cronice se utilizează preparatele hemostatice. Substanțe care opresc hemoragiile determinate de deficite de coagulare, hiperfibrinoliză sau de scăderea rezistenței peretelui vascular.

Clasificarea preparatelor hemostatice (tab. 68)

I. Hemostaticele prin corecția unor deficiențe ale procesului de coagulare:

- **Indirecte:** vitaminele K (fitomenadiona (vit. K_1), menadiona (Vit. K_3, vikasol)).
- **Directe:** extracte din veninul unor șerpi (batraxobina).
- Fosfolipidele tromboplastinice (fibracel).
- Preparatele din sânge uman: fibrinogenul, concentratele de factori VIII, IX, XIII.

II. Preparatele antifibrinolitice: acid aminocaproic, acid tranexamic, acid aminometilbenzoic, aprotinina (contrical).

III. Hemostaticele prin creșterea rezistenței capilare:

- Carbazocroma (adrenoxyl, adrenostazin).
- Etamzilatul (dicinona).
- Vit. P, C și derivații flavinoidelor (P) – rutozid, troxerutină, venoruton.

IV. Agregantele: clorură de calciu, gluconat de calciu, serotonină, carbazocromă (adroxon).

V. Angioprotectoarele: rutozid (vit. P), etamzilat (dicinon), acid ascorbic (vit. C), dobezilat de calciu (doxiun), sulodexid, piricarbonat, carbazocromă, venoplant.

CLASIFICAREA UNOR MEDICAMENTE ȘI SBA HEMOSTATICE DUPĂ MECANISMUL DE ACȚIUNE

1. Acțiune astringentă – clorură ferică, sulfat de Al^{+++} și de K^{+} .
2. Acțiune vasoconstrictoare – epinefrină, norepinefrină, difetur, izoturon.
3. Mărirea rezistenței capilare – carbazocromă, bioflavanoide (vit P), etamzilatul.
4. Matrice pentru coagularea locală – burete de fibrină, burete de gelatină, celuloză oxidată.
5. Favorizarea sintezei factorilor II, VII, IX, X – vitaminele K.
6. Activitate tromboplastinică și trombinică – extracte de venin de șarpe.
7. Factorii ai coagulării din sânge și țesuturi – fosfolipide tromboplastinice: Trombină, fibrinogen, concentrat de fact. VIII, IX, XIII, tromboplastină.
8. Antifibrinolitice – acid aminocapronic, aprotinină.
9. Activitate antiheparinică – protamină sulfat.
10. Preparate de origine vegetală – folia urticae, herbae Milefolii, cortex Viburni, flores Arnicae, herbae Polygonii.

Coagulantele

Fibrinogenul și *trombina* prezintă substanțele medicamentoase, care conțin factorii naturali ai coagulării, utilizate în tratamentul de substituție.

Fibrinogenul este o fracție a plasminei umane, utilizată sub formă de perfuzie intravenoasă în calitate de substanță hemostatică în afecțiunile hepatice, hemoragii și boala actinică.

Trombina se utilizează numai topic sub formă de pulbere pentru oprirea hemoragiilor locale din ficat şi rinichi, întrucât ea este capabilă să obtureze mecanic vasul sângerând.

Batroxobina este o enzimă obţinută din veninul unor şerpi (*Botrops jararraca, Lachesis atrox*).

Indicaţii:

• hemoragii chirurgicale, ginecologice, oftalmologice, ORL;

• menometroragii.

Reprezentanţii anticoagulantelor indirecte sunt: fitomenadiona şi clorura de calciu.

Fitomenadiona (Vicasolul) prezintă analogul hidrosolubil al vitaminei K. Vitaminele K sunt compuşi naturali utilizaţi în hemoragiile determinate de deficitul unor factori ai coagulării sintetizaţi hepatic sub influenţa vitaminei K – protrombina (II), proconvertina (VII), factorul Christmas (IX) şi factorul Stuart – Prower (X).

Mecanismul de acţiune. Vitaminele K sunt cofactori ai sistemului enzimatic microzomal, care catalizează sinteza factorilor enumeraţi anterior. Efectul curativ nu se manifestă îndată. Vitaminele K participă, de asemenea, în sinteza albuminelor plasmatice, mioalbuminelor şi proteinelor miofibrilare; asigură conţinutul necesar al ATP-lui în ţesuturi şi activitatea ATP-azei, creatinchinazei, unui şir de aminotransferaze, enzime pancreatice şi intestinale.

Indicaţii. Intoxicaţia cu anticoagulante cumarinice, boala hemoragică a nou-născutului, în perioada sarcinii; la bolnavii cu tuberculoză, guşă toxică difuză, insuficienţă cardiacă cronică, afecţiuni hepatice.

Reacţii adverse. În cazul supradozării este posibilă trombogeneza.

Clorura de calciu intensifică coagularea sângelui ca rezultat al activării formării tromboplastinei, trombinei şi polarizării fibrinei.

Indicaţii. Clorura de calciu se utilizează în tratamentul hipocalciemiei (în cazul transfuziei sângelui citrat), în cazul creşterii permeabilităţii capilarelor (vasculită hemoragică, boala actinică), în perioada preoperatorie.

Efecte adverse. La administrarea intravenoasă poate surveni senzaţie de căldură, disconfort în regiunea cordului. În cazul pătrunderii sub piele sau în muşchi poate surveni necroza pielii.

Antifibrinoliticele sunt preparate sintetice şi substanţe de origine animală, care micşorează activitatea fibrinolitică a sângelui şi ţesuturilor.

În unele stări patologice se activează procesele fibrinolizei şi fibrele de fibrină formate se supun scindării. Sângele devine incapabil să se coaguleze. În acest caz devine inevitabilă utilizarea inhibitorilor fibrinolizei.

Acidul aminocaproic este un compus de sinteză, înrudit cu lizina, care acţionează ca inhibitor al fibrinolizei.

Mecanismul de acţiune. Inhibă competitiv activarea plasminogenului, împiedicând formarea plasminei.

Indicaţii. Hemoragii prin hiperfibrinoliză apărute prin supradozarea fibrinoliticelor la bolnavii cu ciroză, cancere metastatice, hemoragii masive, care survin în intervenţii chirurgicale.

Reacţii adverse. În administrare orală pot să apară: greaţă, diaree, ameţeli, cefalee, obstrucţie nazală. Administrarea intravenoasă rapidă poate fi urmată de bradicardie, hipotensiune, aritmii.

Acidul tranexamic este un analog al acidului epsilonaminocaproic, cu aceleaşi proprietăţi şi indicaţii, dar cu potenţă mai mare de acţiune. Se administrează oral.

Stimulatoarele agregării plachetare prezintă substanţele, care contribuie la formarea cheagurilor trombocitare.

Aprotinina este o polipeptidă de origine animală cu proprietăţi inhibitoare enzimatice.

Indicaţii:

- sindroame hemoragice prin fibrinoliză;
- pancreatită acută;
- dermatite buloase.

Carbazocroma este un hemostatic prin creşterea rezistenţei capilare.

Indicaţii. Profilaxia şi tratamentul stărilor hemoragice prin fragilitate capilară: purpura idiopatică, hemoragii retiniene, telangiectazie familială, epistaxis, hemoptizii; pre- şi postoperator în chirurgia otorinolaringologică, în intervenţiile pe prostată şi în alte intervenţii chirurgicale.

Reacţii adverse. Injecţia este dureroasă.

Contraindicaţii. Nu se foloseşte (este ineficace) în hemoragiile masive prin ruptura de vase mari; nu se injectează în aceeaşi seringă cu vitamina C (incompatibilitate).

Etamsilatul (Dicinon®) stimulează formarea tromboplastinei tisulare (factorul III) şi sinteza mucopolizaharidelor în peretele capilarelor, normalizându-le permeabilitatea şi ameliorând microcirculaţia. Nu influenţează timpul protrombinic, nu are efecte hipercoagulante şi nu favorizează formarea trombilor.

Indicaţii. Profilaxia şi tratamentul hemoragiilor capilare în angiopatiile diabetice, în intervenţiile chirurgicale, cazurile de urgenţă în hemoragii; diateză hemoragică, hipoprotrombinemie, boala hemoragică a nou-născuţilor.

Vitamina P normalizează permeabilitatea vaselor şi rezistenţa lor. Făcând parte din grupul flavonelor colorate în galben, ea acţionează sinergic cu vitamina C, având parţial şi rol de economisire a acesteia. Complicaţiile carenţei vitaminei P sunt hemoragiile retiniene sau cele cerebrale. Sunt bogate în vitamina P (strugurii, prunele, lamâele, mandarinele, portocalele), măceşul, coacăzele, varza, spanacul, ceaiul, ardeii dulci, drojdiile alimentare şi de bere. Carenţa acestei vitamine duce la slăbiciune generală, dureri în membrele inferioare la mers şi hemoragii cutanate. Tulburările de permeabilitate capilară se datorează scăderii tonusului vaselor capilare.

Sulodexidul (Vessel Due) este un antitrombotic, hipolipemiant cu structură de glicozaminoglican. Produsul acţionează prin inhibarea unor factori ai coagulării, din care principalul este factorul activator X. Acţiunea antitrombotică se realizează prin inhibarea trombocitelor şi activarea sistemului fibrinolitic şi circulator. Sulodexidul normalizează parametrii de vâscozitate modificaţi ai pacienţilor cu patologie vasculară cu risc trombotic, în special prin reducerea valorilor fibrinogenului. Substanţa combate hiperlipidemia prin activarea lipoproteinlipazei.

Indicații. Patologie vasculară cu risc de tromboză.

Efecte adverse. Dureri, arsură și hematom la locul administrării, uneori hipersensibilizare la produs.

Contraindicații. Hipersensibilitate față de produs, heparină sau substanțe similare, diateză hemoragică, sarcină.

Dobesilatul de calciu are un efect selectiv asupra pereților capilarelor, ameliorează permeabilitatea lor și le reduce fragilitatea. De aceea, dobesilatul de calciu are acțiune antiedemică și normalizează rezistența pereților capilarelor.

Indicații. Prevenirea și tratamentul retinopatiei (angiopatiei) diabetice; prevenirea și tratamentul leziunilor capilare, apărute ca urmare a circulației venoase modificată patologic a membrelor inferioare, asociată cu edem (flebopatie a membrelor inferioare sau așa-numitele simptome prevaricoase și varicoase).

Reacții adverse. Tulburări gastrointestinale și nervozitate.

Hemostaticele de origine vegetală

Majoritatea substanțelor vegetale, utilizate în calitate de hemostatice, conțin substanțe tanante, vitamine (C, K, P), uleiuri eterice și unele substanțe specifice (alcaloizi, alcool și al.), mecanismul de acțiune a lor nu este pe deplin studiat. Se presupune, că substanțele din componența lor exercită acțiune protectoare asupra peretelui vascular și măresc rezistența capilarelor. Cu scop hemostatic se utilizează preparatele constituite din piperul-bălții, scoarță de călin, flori de arnică etc. Ele se utilizează în tratamentul hemoragiilor cronice (uterine, intestinale etc.)

Tabelul 68

Preparatele care influențează procesele hemostatice și fibrinolitice

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Heparină *Heparinum*	Flacoane, 5 ml (5000, 10000, 20000 UA în 1 ml)	Intravenos, câte 20000-50000 UA în zi
2.	Nadroparină *Nadroparinum*	Soluție alcoolică în seringi, câte 0,2; 0,3; 0,4; 0,6; 0,8 sau 1 ml	Subcutanat, câte 0,3 ml
3.	Biscumacetatul de etil *Ethylis biscoumacetas*	Comprimate, 0,05 și 0,1 g	După schemă, însă nu mai mult de 0,3 g de 3 ori pe zi
4.	Fenindionă *Phenindionum*	Pulbere, Comprimate, 0,03 g	După schemă, însă nu mai mult de 0,05 g de 3 ori pe zi
5.	Acenocumarol *Acenocumarolum*	Comprimate, 0,004 g	După schemă, însă nu mai mult de 0,004 g de 4 ori pe zi
6.	Warfarină *Warfarinum*	Comprimate, 0,0025, 0,003, 0,005 g	Câte 1-2 comprimate pe zi
7.	Alteplază *Alteplasum*	Pulbere în flacoane, 50 mg cu solvent, 50 ml	Intravenos, 50 mg
8.	Streptoliază *Streptoliasum*	Fiole, 250000 și 500000 UA	În perfuzie intravenoasă, câte 10000-25000 UA în soluție 0,9%-50 ml NaCl

Continuare tabelul 68

9.	Acid aminocaproic *Acidum aminocapronicum*	Flacoane, sol. 5% - 100 ml	În perfuzie intravenoasă, după calculul 0,1 g/kg
10.	Clopidogrel *Clopidogrelum*	Comprimate, 0,075g.	Peroral, câte 1 comprimat pe zi
11.	Etamzilat *Etamsylatum*	Comprimate, 0,25 g Fiole, sol. 12,5% - 2 ml	Intravenos sau intramuscular, câte 0,25-0,5g; peroral, câte 0,5 g
12.	Dipiridamol *Dipiridamolum*	Comprimate, 0,025 g; 0,075 g; fiole, sol. 0,5%-2 ml	Peroral, câte 0,025 g de 3-6 ori pe zi; intravenos, intramuscular, câte 1-2 ml pe zi
13.	Menadion *Menadionum*	Comprimate, 0,015 g; fiole, sol. 1%-1ml	Peroral, câte 0,015 g de 2 ori pe zi; intramuscular, câte 1-3 ml pe zi
14.	Fibrinogen *Fibrinogenum*	Flacoane, 1 şi 2 g (în 250 ml)	În perfuzie intravenoasă (de dizolvat ex tempore) în doză de la 0,8 până la 8 g
15.	Trombină *Trombinum*	Fiole, 125 şi 250 UA (în 10 ml)	Local, de dizolvat cu soluție 0,9% NaCl, pentru umectarea tampoanelor de tifon
16.	Clorură de calciu *Calcii chloridum*	Fiole, sol. 10%-5; 10 ml Soluție 5% pentru administrare orală	Peroral, câte o lingură de masă, de desert, sau de ceai soluție de 5% de 3 ori pe zi. Intravenos, câte 5-15 ml

Capitolul XII. HORMONII

12.1. Generalități

Preparate hormonale se numesc substanțele medicamentoase obținute din glandele cu secreție internă ale animalelor sau analogii lor sintetici, care exercită influență specifică asupra metabolismului și funcțiilor organismului.

Sistemul endocrin prezintă un grup de glande cu secreție internă care împreună cu sistemul nervos formează un complex neuro-endocrin, responsabil de homeostazia organismului. Complexul neuro-endocrin include trei niveluri reglatorii: hipotalamusul, hipofiza și glandele endocrine (tab. 75).

Hipotalamusul secretă polipeptide micromoleculare. Ultimele se elimină ca răspuns la stimulii nervoși și chimici și se transportă în adenohipofiză prin rețeaua capilară. Unele polipeptide pot să stimuleze, altele – să inhibe secreția hormonilor adenohipofizei. Din aceste considerente, primele au fost denumite *releasing* – factori, iar celelalte – factori deprimanți. Întrucât acești factori reglatori se secretă nemijlocit în sânge și ulterior în organul-țintă – adenohipofiză, ei sunt denumiți hormoni hipotalamici reglatori (tab. 69).

Tabelul 69

Hormoni hipotalamici reglatori

Hormoni hipotalamici	***Hormoni adenohipofizari, secreția cărora se reglează***
• Adrenocorticotrop releasing hormon (ACTH-RH)	Adrenocorticotropina (HACT)
• Hormonii de creștere reglatori:	Hormonul de creștere (somatotropina),
*hormonul stimulant**	insulina, glucagonul
hormonul deprimant (somatostatina)	secretina
• Hormonul reglator al hormonilor lutenizant și foliculostimulant*	Hormonul luteinizat Hormonul foliculostimulant
• Hormonii reglatori ai hormonului melanostimulant:	
*hormonul stimulant**	melanotropina
hormonul deprimant	melanostatina
Hormonii prolactinreglatorii:	Prolactina
*hormonul stimulant**	
hormonul deprimant	
• Tireotrop releasing hormon (TSH-RH)	Tireotropina (hormon tireotrop)

Notă: * „Releasing-factorii"

Viteza secreției hormonilor hipotalamici reglatori și, de asemenea, viteza secreției hormonilor adenohipofizari, reglată de hipotalamus, se dirijează în concordanță

cu mecanismul retrovers. Reducerea concentrației în sânge a hormonului adenohipofizar specific induce creșterea secreției hormonului hipotalamic corespunzător și viceversa. Creșterea sau diminuarea activității secretorii a sistemului hipotalamo-hipofizar este influențată de diverși factori interni și externi.

Nivelul secund al reglării complexului neuroendocrin este adenohipofiza. Adenohipofiză secretă hormoni tropinici, care controlează funcția multor glande endocrine.

Nivelul terțiar al reglării complexului neuro-endocrin îl prezintă glandele endocrine periferice: tirodia și paratiroidele, suprarenalele, testiculele, ovarele și glanda pancreatică.

Hormonii secretați de glandele endocrine funcționează în calitate de mediator chimic și transportă informația corespunzătoare într-un loc anumit – organul-țintă. Originea și succesiunea proceselor survenite este determinată de structura hormonului și tipul celulei.

Există câteva **principii de clasificare** a preparatelor hormonale:

I. După structura chimică:

1. Proteine și polipeptide:

- hormonii și preparatele hormonale ale hipotalamusului (statine și liberine) și ale hipofizei,
- hormonii și preparatele hormonale ale pancreasului (insulina, glucagonul),
- hormonii și preparatele hormonale ale paratiroidei (paratiroidina) și ale tiroidei (tirocalcitonina).

2. Compuși steroidieni:

- hormonii și preparatele hormonale ale corticosuprarenalelor (glucocorticoizii și mineralocorticoizii),
- hormonii și preparatele hormonale ale glandelor sexuale (androgenii, estrogenii și progestativele).

3. Derivații aminoacizilor:

- hormonii și preparatele hormonale ale medulosuprarenalelor (adrenalina, noradrenalina),
- hormonii și preparatele hormonale ale glandei tiroide (levotiroxina și liotironina).

II. După mecanismul de interacțiune cu celulele:

1. Hormonii steroidieni și parțial tirodieni (levotiroxina, liotironina). Substanțele din acest grup penetrează ușor membrana plasmatică și interacționează cu receptorii corespunzători din interiorul celulei. Pentru acțiunea lor este caracteristică restructurarea relativ îndelungată a metabolismului, determinată de influența asupra proceselor de transcripție în nucleu.
2. Hormonii polipeptidici și catecolaminele penetrează dificil în interiorul celulei și interacționează cu receptorii corespunzători de pe suprafața externă a membranei plasmatice. Efectul lor este mediat de mediatorii intracelulari (AMPc; GMPc), ionii de calciu. Acțiunea substanțelor din acest grup se instalează relativ repede, deoarece ea este indusă de activarea enzimelor deja existente.

Preparatele hormonale se utilizează peroral (de exemplu, steroizii) sau parenteral (hormonii polipetidici), inclusiv prin metoda implantării subcutanate (metiltestoronul). Se dozează în unități de masă (levotiroxina, androgenii, corticosteroizii) sau în unități de acțiune (insulina, corticotropina, parathormonul).

Din punct de vedere teoretic și practic prezintă interes ***preparatele antihormonale*** – substanțe medicamentoase de origine sintetică care inhibă formarea și eliminarea hormonilor sau intră în relații competitive cu ele. Preparatele antihormonale se utilizează în hiperfuncția glandelor endocrine corespunzătoare concomitent cu intervenția chirurgicală radicală (înlăturarea unei părți a organului) și, de asemenea, ca alternativă a terapiei radiante în asociere cu ea.

Clasificarea preparatelor antihormonale

1. Inhibitorii sintezei hormonului luteinizant: buserelină, megestrol.

2. Inhibitorii hormonilor luteinizant și foliculostimulant: danazolol

3. Inhibitorii secreției prolactinei: bromocriptină, lizurid, hinagolid, cabergolină, quinagolid, pergolid.

4. Analogii somatostatinei: lanreotidă, octreotidă, somatostatină.

5. Antitiroidienele: propiltiouracil, tiamazol, preparatele iodului, perclorat de potasiu.

6. Anticorticoizii: aminoglutetimidă, metiraponă, mitotan.

7. Antiestrogenii: clomifen, tamoxifen, toremifen.

8. Antiprogestative: mifepriston.

9. Antiandrogenii: ciproteron, bicalutamid, flutamid, finasterid, nilutamid, diane – 35, serenoa repens.

10. Inhibitorii sintezei hormonilor sexuali: anastrozol, letrozol.

11. Antagoniștii mineralocorticoizilor: spironolactonă.

12.2. Hormonii hipotalamusului și hipofizei

PREPARATELE HORMONALE ALE HIPOTALAMUSULUI

- *analogii rilizing hormonului foliculostimulant și luteinizant:* gonadorelină; *analogii ei sintetici:* buserelină, gozerelină, deslorelină, leuprorelină, nafarelină, triptorelină;
- *analogii rilizing hormonului somatotrop:* sermorelină;
- *analogii somatostatinei:* lanreotidă, octreotidă, somatostatină;
- *analogii rilizing hormonului corticotrop:* corticoliberină;
- *analogii rilizing hormonului tireotrop:* protirelină;
- *analogii inhibitorului secreției prolactinei:* bromocriptină, cabergolină, hinagolid, lizurid.

Gonadotropinele și gonadorelina

Gonadotropinele și gonadorelina stimulează dezvoltarea și funcția ovarelor și a testiculelor. Sunt indicate, îndeosebi, pentru tratamentul stărilor de hipogonadism de origine hipotalamo-hipofizară.

Gonadorelina şi analogii săi

Gonadorelina sau hormonul de eliberare a gonadotropinei (HRGn) este o decapeptidă produsă la nivelul hipotalamusului. Preparatele folosite ca medicamente conţin gonadorelină obţinută prin sinteză.

Gonadorelina controlează producerea şi eliberarea gonadotropinelor hipofizare. Este secretată periodic de hipotalamus, asigurând eliberarea ritmică a gonadotropinelor de către hipofiză - hormonul foliculostimulant (HFS) şi hormonul luteinizant (HL) - cu controlul secreţiei de estrogeni şi progesteroni şi menţinerea ciclurilor menstruale ovulatorii.

Administrarea continuă de gonadorelină determină reducerea secreţiei de hormoni sexuali, ca urmare a unui fenomen de "down regulation", cu sinteza scăzută de proteine receptoare ale gonadorelinei de la nivelul hipofizei.

Gonadorelina se leagă de receptorii specifici ai celulelor de la nivelul celulelor gonadotrofe, stimulând procesul de biosinteză a gonadotropinelor.

Când este utilizată ca medicament, gonadorelina stimulează secreţia de gonadotropine şi poate provoca ovulaţia. În acest scop, gonadorelina se foloseşte la femeile cu amenoree şi infertilitate prin hipogonadism hipogonadotropic şi ovare multifoliculare. Gonadorelina este indicată şi pentru diagnosticul hipogonadismului hipogonadotrop la adolescenţii cu pubertate întârziată.

Analogii gonadorelinei obţinuţi prin sinteză au o potenţă superioară şi efect mai durabil datorită afinităţii mai mari pentru receptori şi stabilităţii moleculare. Se folosesc ca medicamente: buserelina, goserelina, nafarelina, deslorelina, leuprorelina şi triptorelina.

Analogii gonadorelinei sunt utilizaţi la bolnavii cu cancer de prostată, inhibând secreţia de androgeni, respectiv provocând o castrare biochimică. Alte indicaţii sunt endometrioza şi pubertatea precoce.

Analogii gonadorelinei pot provoca bufeuri, uscarea mucoasei vaginale, dispareunie, osteoporoză. În cancerul de prostată, în primele 2-3 săptămâni de tratament, se poate produce exacerbarea durerilor osoase (datorită creşterii tranzitorii a secreţiei de testosteron). La femei, tratamentul prelungit, mai mult de 6 luni, nu este recomandabil din cauza riscului mare de osteoporoză.

Sermorelina este un peptid sintetic ce corespunde fragmentului N-terminal al realizing hormonului de creştere şi cuprinde 40 sau 44 aminoacizi. Interacţionând cu receptorii membranari specifici, stimulează secreţia hormonului de creştere al hipofizei.

Indicaţii. Diagnosticarea funcţiei somatotrope a adenohipofizei la copii de statură mică.

Efecte adverse. Senzaţii de căldură la faţă, dureri în locul injecţiei (la adulţi uneori mai frecvent ca la copii).

Somatostatina, ca medicament, se poate folosi limitat pentru tratamentul acromegaliei din cauza efectului de durată scurtă şi a spectrului larg al acţiunilor farmacologice. Somatostatina acetat, în perfuzie intravenoasă, poate fi utilizată pentru tratamentul hemoragiilor digestive superioare.

Octreotida are proprietăţi similare somatostatinei. Poate fi utilizată în trata-

mentul acromegaliei, în caz de adenom hipofizar voluminos. Inhibă secreția peptidelor, aparținând sistemului endocrin gastroenterohepatic, fiind utilă simptomatic în diferite tumori ale sistemului endocrin gastroenteropancreatic: insulinom, gastrinom (respectiv sindromul Zollinger-Ellison), tumori secretante de glucagon.

Ca **reacții adverse** mai frecvente pot fi: tulburări digestive (anorexie, greață, vomă, colici, flatulență, diaree), scăderea toleranței la glucoză cu hiperglicemie, cazuri rare de hepatită acută, hiperbilirubinemie și creșterea enzimelor hepatice, calculoză biliară.

Protirelina este un analog sintetic (tripeptidă) al tirotropin realizing hormonului. Stimulează, îndeosebi, producția și eliberarea de tireotropină și prolactină din adenohipofiză. Acționează asupra unor receptori specifici la nivelul celulelor tirotrope, determinând hidroliza fosfatidil-inozitolului cu formare de inozitol fosfat, care comandă procesele metabolice responsabile de stimularea sintezei și eliberării de tireotropină.

Indicații. Diagnosticul diferențial al bolii glandei tireoide (îndeosebi pentru diferențierea hipotireoidismului primar și secundar), hipofizei și hipotalamusului.

Efecte adverse. Senzație de căldură, bufeuri; senzații neplăcute în picioare, amorțire, cefalee, convulsii la predispuși, dereglări gustative, tahicardie, dureri retrosternale, bronhospasm, nevoie de a se urina, creșterea tensiunii arteriale (rar); reacții alergice (foarte rar).

Prolactina este un hormon secretat de celulele acidofile lactotrofe din adenohipofiză și din țesutul placentar. Secreția hipofizară este controlată de un hormon inhibitor al eliberării de prolactină (P-RIH), produs de neuroni din hipotalamus, la rândul lor stimulați dopaminergic. Efortul, stresul, somnul, hipoglicemia măresc secreția de prolactină; concentrația hormonului crește în timpul sarcinii (sub influența estrogenilor și a secreției placentare) și în cursul alăptării (suptul stimulează reflex secreția de prolactină). Rezerpina, neurolepticele fenotiazinice și butirofenonele, metildopa cresc secreția de prolactină; secreția este diminuată de levodopa și bromocriptină.

Principala acțiune a prolactinei se evidențiază la femei prin dezvoltarea sânilor în timpul sarcinii și alăptării, favorizarea secreției lactate. În plus, prolactina are efect supresiv asupra secreției de gonadotropine, cu inhibarea consecutivă a funcției ovariene.

Hipoprolactinemia se manifestă prin imposibilitatea alăptării sau deficit al fazei luteale. Hiperprolactinemia provoacă la femei sindrom amenoree-galactoree, iar la bărbați scăderea libidoului, impotență și uneori galactoree. Poate fi cauzată iatrogen de hipotireoidism, de leziuni hipotalamice sau de unele tumori hipofizare. Sindromul amenoree-galactoree se poate trata cu bromocriptină, care corectează hiperprolactinemia și îndepărtează simptomele clinice ale bolii.

Bromocriptina (parlodel, serocriptina etc.), *cabergolina* (dosbinex), *lizuridul, hinagolidul* inhibă secreția de prolactină posibil prin acțiunea agonistă la nivelul receptorilor dopaminergici.

Se administrează la femei în stări de hiperprolactinemie și infertilitate prin sindrom amenoree-galactoree; la bărbați se poate utiliza în tratamentul hipogonadismului cu impotență și oligospermie, dependent de prolactină. La acromegali, atenuează caracteristicile somatice ale bolii și ameliorează toleranța la glucide.

Bromocriptina poate fi utilă ca antiparkinsonian, acționând prin stimulare dopaminergică la nivelul corpului striat.

Ca efecte nedorite, în primele zile pot apărea greață, amețeli și oboseală. Uneori, mai ales dacă tratamentul se începe cu doze mari, pot surveni vomă și hipotensiune ortostatică. Alte reacții adverse, semnalate mai ales la dozele mari, sunt: constipație (relativ frecvent), uscăciunea gurii, tulburări vizuale, ulcer și sângerări digestive, hiperkinezie și tulburări psihice; aceste reacții, dependente de doză, sunt de obicei controlate prin reducerea acesteia.

PREPARATELE HORMONALE ALE HIPOFIZEI

Clasificarea preparatelor hormonale ale hipofizei

I. Analogii gonadotropinelor:

A. *Analogii hormonului foliculostimulant (FSH):* folitropină alfa, folitropină beta, urofolitropină.

B. *Gonadotropina corionică umană.*

C. *Gonadotropina umană de menopauză:* menotropină.

II. Analogii corticotropinei (ACTH):

- corticotropină
- tetracosactidă

III. Analogii somatotropinei (STH):

- somatotropină
- somatrem

IV. Analogii tireotropinei (TTH):

- tirotropină

V. Preparatele hormonale ale neurohipofizei:

A. *Analogii vasopresinei:* desmopresină, terlipresină

B. *Analogii oxitocinei:* demoxitocină, metiloxitocină, oxitocină

VI. Analogii hormonului epifizar:

- melatonină

Hormonii adenohipofizei

Hormonilor adenohipofizei le revine un rol important în reglarea funcției incretorii a glandelor endocrine. Hormonii tropinici, concomitent cu influența asupra formării și secreției hormonilor endocrini „periferici", pot exercita și alte tipuri de acțiune (tab. 70). Sinteza și eliminarea hormonilor adenohipofizei este reglată, cum s-a menționat anterior, de hormonii hipotalamusului. La reglarea funcției adenohipofizei este antrenat, de asemenea, principiul legăturii retroverse: în excesul hormonului corespunzător (sau analogului lui) în sânge se inhibă sinteza hormonului tropinic.

Unii din hormonii adenohipofizari se utilizează sub formă de preparate farmacologice în scopuri curative.

Gonadotropinele

Gonadotropinele sunt hormoni cu structură glicoproteică cu rol important în reglarea funcției ovariene și testiculare. Hormonul foliculostimulant (FSH) și hormonul luteinizant (LH) sunt secretați de adenohipofiză; gonadotropina corionică este secretată de placentă.

Hormonul foliculostimulant induce dezvoltarea și maturarea foliculilor ovarieni și împreună cu hormonul luteinizant stimulează sinteza și secreția estrogenilor de către celulele foliculare. Hormonul luteinizant declanșează ovulația, induce formarea corpului galben și stimulează sinteza și secreția progesteronului de către celulele luteinice. Gonradotropina corionică are predominant acțiune de tip LH, favorizând menținerea corpului galben și secreția progesteronului până în luna a 3-a a sarcinii când secreția de hormoni sexuali feminini este preluată de placentă. La bărbați, hormonul foliculostimulant stimulează gametogeneza, iar hormonul luteinizant producerea și secreția de testosteron de către celulele interstițiale - hormon stimulant al celulelor interstițiale (HSCI).

Efectele asupra gonadelor se datorează fixării de receptorii specifici, urmată de activarea adenilatciclazei și creșterea consecutivă a cantității de adenilat ciclic la nivelul celulelor țintă din ovar și testicul.

Secreția hipofizară de gonadotropine este controlată stimulator de către hipotalamus, prin intermediul unui hormon eliberator specific - gonadorelina (LH/FSH-RH). Estradiolul și testosteronul exercită o acțiune inhibitoare asupra secreției hipotalamice de gonadorelină.

Gonadotropinele, folosite ca medicamente, sunt indicate pentru tratamentul sterilității. La femeie favorizează dezvoltarea foliculului ovarian, ovulația și nidarea, iar la bărbat spermatogeneza și producerea de testosteron. Gonadotropinele sunt utilizate și pentru pregătirea femeilor sterile în vederea fertilizării *in vitro* sau pentru tratamentul amenoreei la bolnavele cu amenoree sau cicluri anovulatorii asociate cu galactoree sau hirsutism. Gonadotropinele sunt indicate la bărbați pentru tratamentul hipogonadismului prin hipopituitarism și la băieții cu criptorhidism, mai ales bilateral.

Gonadotropinele pot provoca **reacții adverse** severe. Pericolul principal decurge din stimularea excesivă a ovarelor, în condiții de supradozare, cu eliminarea în urină a unei cantități mari de estrogen și pregnandiol și mărirea volumului ovarelor, care devin dureroase, cu formare de chisturi foliculinice sau luteale. Există riscul rupturii de ovar, care impune intervenția chirurgicală de urgență.

Urofolitropina (hormonul foliculostimulant – FSH) stimulează creșterea și maturizarea foliculelor ovariene, crește nivelul estrogenilor, stimulează proliferarea endometriului, nu exercită acțiunea luteinizantă.

Indicații. Stimularea creșterii foliculelor ovariene la femeile ce suferă de sterilitate în dereglări hipotalamo-hipofizare (stimularea creșterii unui folicul dominant), și în cazul efectuării metodelor adjuvante reproductive pentru survenirea fecundării (stimularea creșterii foliculelor multiple).

Efecte adverse. Dureri în locul injectării; manifestările gastrointestinale (dureri în epigastru, meteorism), mărirea moderată a ovarelor și formarea chisturilor,

sindrom de hipertensiune a ovarelor; dureri în partea inferioară a abdomenului, greață, voma, creșterea masei corporale; hipovolemie, disbalanță electrolitică, ascită, hidroperitoneum, hidrotorax, sindrom tromboembolic, febră, artralgii, dureri în glandele mamare.

Corticotropina (preparatul hormonului adrenocorticotrop) este un ciclopeptid specific, cu masa moleculară de 3500 care conține 39 de aminoacizi.

Farmacocinetica. Durata acțiunii preparatului este de circa 6 ore. Corticotropina este un stimulator fiziologic al funcției stratului cortical al suprarenalelor. Exercită acțiune antialergică și antiinflamatoare, provoacă atrofia țesutului conjunctiv.

Indicații. Prevenția atrofiei cortexului suprarenalelor, dezvoltării sindromului Rebound în terapia cu corticosteroide, în reumatism, poliartrite, afecțiuni alergice.

Contraindicații. Decompensarea activității cardiace, boli hepatice, renale, sarcină, diabet zaharat, ulcer gastric.

Efecte adverse. Acțiune diabetogenă, reține sodiul și apa, mărește TA, creștere ponderală, elimină calciul din oase.

Tirotropina (preparatul hormonului tireotrop) este o glicoproteidă specifică cu masa moleculară 24000-30000.

Tirotropina stimulează formarea și diferențierea epiteliului interfolicular al glandei tiroide și, de asemenea, eliberarea și pătrunderea în sânge a hormonilor ei – tironinelor iodate.

Indicații. Tirotropina se utilizează cu scop diagnostic în cazul inflamației acute și hipofuncției glandei tiroide.

Somatotropina, hormonul somatotrop (STH) sau hormonul de creștere (GH), are structură polipeptidică; este secretată de adenohipofiză și se depozitează în granule intracelulare la nivelul glandei. Secreția are caracter pulsatil și se realizează sub acțiunea unor factori fiziologici: efort, stres, somn (la copii), hipoglicemie; la adult secreția scade semnificativ. Secreția este controlată de 2 hormoni hipotalamici: hormonul eliberator al somatotropinei (GH-RH) și somatostatina sau hormonul inhibitor al eliberării somatotropinei.

Somatotropina favorizează creșterea țesuturilor și organelor, acționând în relație cu androgenii și hormonii tiroidieni; stimulează proliferarea cartilajelor, cu creșterea în lungime a oaselor. Acest efect se exercită prin intermediul somatomedinelor, factori de creștere, asemănători insulinei *(insulin-like growth factors* - IGF), sintetizați mai ales în ficat sub influența somatotropinei. Somatotropina are și efecte metabolice care variază în timp. Inițial se produce un efect de tip insulinic, cu mărirea captării tisulare a glucozei și aminoacizilor și scăderea lipolizei; după câteva ore apar efecte de tip antiinsulinic, cu micșorarea captării glucozei și creșterea lipolizei. Aceste fenomene sunt importante pentru adaptarea la post, la stările de hipoglicemie, la efort și la stres.

Secreția insuficientă de somatotropină este, de regulă, congenitală fiind, rezultatul unor leziuni hipofizare sau a deficitului de hormon hipotalamic eliberator. Lipsa somatotropinei se traduce clinic, la copil, prin nanism hipofizar. Hipersecreția de somatotropină apare ca urmare a unei tumori hipofizare și se manifestă la copil prin gigantism și la adult prin acromegalie.

Somatotropina se administrează intramuscular în tratamentul nanismului hipofizar, la nevoie în asociere cu levotiroxina.

Ca efecte nedorite se pot produce fenomene de intoleranță la glucoză prin rezistență la insulină, hipotiroidism, edeme, hipertensiune intracraniană benignă. Uneori se produc eritem, prurit, noduli sau fenomene de lipoatrofie la locul injecțiilor.

Tratamentul hormonal este contraindicat dacă epifizele sunt închise, în prezența neoplasmelor, în caz de leziuni intracraniene; la diabetici este necesară prudență și ajustarea medicației antidiabetice.

Tabelul 70

Caracterizarea hormonilor adenohipofizei (după V.M.Vinogradov și coaut. 1986)

Hormonul	*Locul de acțiune*	*Efectele principale*	*Indicații*
Adrenocorticotropina (corticotrofina)	Stratul cortical al suprarenalelor	Formarea și (sau) secreția corticosteroizilor	Insuficiența cortexului suprarenalelor ca rezultat al administrării îndelungate a glucocorticoizilor
Tirotropina	Țesutul adipos Glanda tiroidă	Eliberarea lipidelor. Formarea și secreția hormonilor glandei tiroide	Cu scop diagnostic în cazul inflamației acute și hipofuncției glandei tiroide
Somatotropina (hormonul creșterii)	Țesutul adipos Intracelular	Eliberarea lipidelor. Creșterea oaselor și mușchilor, acțiune anabolizantă asupra metabolismului Ca^{2+}, fosfatului și azotului, asupra metabolismului glucidelor și lipidelor; creșterea conținutului glicogenului în mușchi și cord	Stimularea regenerării în caz de cicatrizare lentă a plăgilor, ulcerelor, în caz de combustii, fracturi osoase, nanism hipofizar, osteroporoză
Luteotropina (prolactina)	Glanda mamară Corpul galben	Proliferarea și inițierea secreției laptelui. Proliferarea corpului galben. Stimularea secreției progesteronului	Hipogalactie
Hormonul luteinizant	Ovarele Testiculele	Luteinizare; secreția progesteronului. Dezvoltarea țesutului interstițial, secreția androgenilor	Criptorhism
Hormonul foliculostimulant	Ovarele Testiculele	Dezvoltarea foliculelor, secreția estrogenelor și menținerea ovulației. Dezvoltarea ductului deferent, spermatogeneză	Sterilitate, cauzată de insuficiența funcțională a ovarelor. Sterilitate, cauzată de insuficiența hipotalamo-hipofizară

Hormonii neurohipofizei

Hormonii neurohipofizei – vasopresina şi oxitocina – se sintetizează în nucleii supraoptici şi paraventriculari ai hipotalamusului şi prin reţeaua nervoasă supraopticohipofizară pătrund în lobul posterior al hipofizei, unde se depozitează. Ambii hormoni sunt octapeptide, în structura cărora se conţine un nucleu ciclic şi un lanţ lateral.

Oxitocina. Începutul acţiunii preparatului în cazul administrării intravenoase se constată peste 1-2 min şi durează 15-20 min.

Oxitocina măreşte permeabilitatea membranelor pentru ionii de K^+, creşte conţinutul intracelular al Na^+ şi Ca^+, ce se soldează cu scăderea potenţialului şi creşterea excitabilităţii celulare, se stimulează sistemul adenilatciclazic. Aceasta contribuie la creşterea contractilităţii uterului, îndeosebi la finele sarcinii, şi reducerea tonusului colului uterin.

Indicaţii. Insuficienţa forţelor de contracţie în timpul naşterii, atonia uterină, hemoragii uterine, operaţia cezariană.

Contraindicaţii. Necorespunderea dintre dimensiunile capului fătului şi a filierilor genitale ale mamei, prezentarea transversală sau oblică, iminenţa rupturii uterului, bazinul îngust.

Vasopresina. Acţiunea preparatului se constată peste 30-45 min de la administrare.

Vasopresina stimulează formarea AMPc, fosforilează moleculele proteice, măreşte reabsorbţia apei prin membrana apicală, exercită acţiune reglatoare asupra reabsorbţiei apei de către tuburile distale ale rinichilor, reţine ionii de Na^+; Cl^-; constrictă vasele şi capilarele, măreşte TA.

Indicaţii. Diabet insipid (hipernatremie, poliurie, polidipsie).

Efecte adverse. Reţine sodiul şi apa, măreşte tensiunea arterială.

Pituitrina este un preparat care conţine oxitocină şi vasopresină. Acţiunea se instalează peste 2-3 min, durata – 15-20 min.

Indicaţii. Stimularea şi amplificarea activităţii contractile a uterului, hemoragii uterine, involuţia insuficientă a uterului după naştere sau avort, enurezis nocturn, diabet insipid.

Efecte adverse. Reţine sodiul în organism, provoacă edeme, creşterea TA.

Adiurecrina uscată conţine hormonul antidiuretic. Începutul acţiunii se declanşează peste 15-20 min şi se menţine 6-8 ore.

Indicaţii. Se utilizează în calitate de preparat antidiuretic în caz de enurezis nocturn.

Contraindicaţii. Afecţiunile căilor respiratorii, copii sub 3 ani.

Efecte adverse. Rinită alergică cronică, rezistenţă faţă de preparat.

12.3. Hormonii tiroidieni şi preparatele antitiroidiene

Tiroida este sursa principală pentru două categorii diferite de hormoni – levotiroxina (T4) şi liotironina (T3) – implicaţi în procese de creştere şi dezvoltare şi, calcitonina, secretată de celulele parafoliculare C, hormon implicat în metabolismul fosfo-calcic. Aceşti hormoni pot fi utilizaţi ca medicament. De asemenea, există posibilitatea interferării farmacologice a activităţii lor.

Hormonii tiroidieni

Liotironina şi *levotiroxina* - aminoacizi iodaţi - se formează în celulele foliculare active ale glandei, pornind de la tirozină. Iodul ionic necesar este captat de celulele foliculare, prin intervenţia unui mecanism transportor, apoi oxidat, cu formarea de radicali liberi; aceştia iodează radicalii tirozil din constituţia tiroglobulinei, realizând organificarea iodului. Oxidarea şi organificarea se realizează sub acţiunea unei peroxidaze tiroidiene şi a apei oxigenate. Se formează monoiodtirozina şi diiodtirozina care se pot cupla în cursul unor reacţii oxidative catalizate de peroxidaza tiroidiană, formând tetraiodtironină sau levotiroxină (T4) şi cantităţi mici de triiodtironină sau liotironină (T3) cuprinse în tireoglobulină. În continuare, tireoglobulina depozitată în foliculii glandulari suferă un proces de proteoliză în urma căruia se eliberează T3, T4 şi iodotirozină.

Liotironina şi levotiroxina sunt metabolizate predominant în ficat, suferind procese de deiodare, dezaminare oxidativă şi conjugare. Se elimină prin bilă, iar o parte din metaboliţi sunt reabsorbiţi în circulaţia enterohepatică. Timpul de înjumătăţire al T4 este de 7 zile la eutiroidieni, 3 zile la hipertiroidieni şi 14 zile la hipotiroidieni; timpul de înjumătăţire al T3 este de 1-2 zile.

Iodocaptarea, sinteza şi eliberarea hormonilor sunt stimulate de tireotropina hipofizară (HTS). Secreţia de tireotropină este controlată de hormonul de eliberare a tireotropinei (HRT), produs de hipotalamus. Nivelul sanguin al hormonilor tiroidieni influenţează, de asemenea, secreţia de tireotropină printr-un mecanism feedback negativ. Scăderea cantităţii de iod din tiroidă determină creşterea iodocaptării în glandă, iar administrarea de ioduri în exces o inhibă.

Hormonii tiroidieni stimulează creşterea şi dezvoltarea şi intervin în reglarea sistemului nervos. Creşterea oaselor, ca şi procesul de osteoliză sunt stimulate, iar răspunsul la hormonul paratiroidian şi la calcitonină este favorizat.

Hormonii tiroidieni cresc metabolismul bazal - efect calorigen - şi măresc consumul de oxigen al unor ţesuturi (miocard, diafragm, parenchimul hepatic şi renal, mucoasa gastrică). La doze mari determină creşterea activităţii unor enzime microzomiale cu degajare sporită de căldură ceea ce poate explica intervenţia în termoreglare, respectiv hiperfuncţia tiroidiană în procesul de adaptare la frig. Prin efectele calorigen şi de stimulare a creşterii şi dezvoltării pot fi explicate şi modificările metabolismului proteic, glucidic şi lipidic. Hormonii tiroidieni favorizează sinteza proteică (inclusiv sinteza unor proteine enzimatice), cresc absorbţia intestinală a glucozei şi utilizarea sa tisulară, accelerează gluconeogeneza şi metabolismul lipidic, cu mărirea lipolizei, scăderea colesterolemiei şi micşorarea rezervelor de lipide. Necesarul de calorii şi de vitamine, mai ales cele din complexul B, este mai mare. La nivelul cordului provoacă tahicardie şi cresc forţa contractilă a miocardului, cu mărirea debitului sistolic şi a debitului pe minut ca urmare a creşterii cerinţelor metabolice. Sistemul nervos este stimulat, dozele mari de hormoni provocând iritabilitate, anxietate, hiperfuncţie simpatică. Inhibă secreţia de tireotropină hipofizară - efect supresiv; acest efect corespunde mecanismului fiziologic de autoreglare a funcţiei tiroidei.

Receptorii hormonilor tiroidieni sunt de tip nuclear şi se găsesc în cantităţi

mari în hipofiză, ficat, rinichi, miocard, muşchi striaţi, plămâni, intestin, creier. Afinitatea T_3 pentru receptori este de 10 ori mai mare decât cea a T_4.

Hormonii tiroidieni sunt indicaţi, în principal, ca medicaţie de substituţie în hipotiroidism.

PREPARATE HORMONALE ALE GLANDEI TIROIDE

- Levotiroxină sodică (tiroxină, eutirox, tiro-4 etc.).
- Liotironină (triiodtironină, tiroton).
- Tireoidină.
- Preparate combinate: tireotom (T3+T4) şi tireotom forte, tireocomb (T3+T4 + KI), novotiral (T3+T4), iodtirox (T3+T4) (tab. 71).

Tabelul 71

Debutul, durata acţiunii şi efectul clinic stabil al preparatelor tiroidiene

Preparatul	*Debutul acţiunii, (ore)*	*Efectul clinic, (zile)*	*Durata efectului după suspendare (săptămâni)*
Tireoidina	2 – 5 zile	2 – 3 săptămâni	
Levotiroxina	12 – 14	10 – 15	2 – 3
Liotironina	4 – 8	1 – 3	1
Tireotom	6 – 8	2 – 3	
Tireocomb	6 – 8	2 – 3	
Novotiral	6 – 8	2 – 3	
Iodtirox	12 - 14	10 – 15	2 – 3

Levotiroxina sodică substituie hormonul corespunzător şi asigură formarea tisulară de liotironină. Efectul este maxim după 10 zile şi durează 2-3 săptămâni. Alimentele micşorează biodisponibilitatea, uneori absorbţia fiind foarte redusă. Din acest motiv, în mixedemul sever se folosesc forme injectabile.

Liotironina sodică are potenţă mai mare, efect mai rapid şi de durată mai scurtă decât levotiroxina. Efectul se instalează după 4-6 ore, este maxim după 1-2 zile şi se termină în circa 1 săptămână. Poate fi folosită pentru tratamentul comei mixedematoase şi pentru supresia pe termen scurt a secreţiei de tireotropină, inclusiv în scop diagnostic.

Există preparate care asociază levotiroxina şi liotironina în proporţia cuprinsă obişnuit în pulberea de tiroidă (4/1-5/1).

Preparatele hormonale tiroidiene agravează cardiopatia ischemică şi pot provoca sau agrava tulburările de ritm cardiac. Supradozarea hormonilor tiroidieni determină fenomene de hipertiroidism ca: tahicardie, palpitaţii, intoleranţă la căldură, iritabilitate, cefalee, creşterea temperaturii, sudoraţie, pierdere în greutate, diaree. Aceste simptome impun oprirea tratamentului câteva zile, apoi reluarea cu doze mai mici. Nu trebuie folosite aceste preparate hormonale la bolnavii cu insuficienţă cardiacă decompensată, boală coronariană şi aritmii ectopice (ultimele 2 sunt contraindicaţii relative). Este necesară multă prudenţă în caz de hipertensiune arterială, insuficienţă corticosuprarenală, anorexie cu denutriţie, tuberculoză, diabet.

Influența hormonilor tiroidieni asupra organelor

SCV	*Tubul digestiv*	*Rinichii*	*SNC*	*Oasele*	*Măduva osoasă*	*Ochii*
ÎN HIPERTIROIDISM						
- crește utilizarea O_2 - crește automatismul cardiac și conductibilitatea - crește frecvența și forța contracțiilor cardiace - crește utilizarea ATP și creatinfosfatului - scade coeficientul eficace de acțiune - mărirea sensibilității miocardului față de catecolamine - vasodilatație	- crește utilizarea O_2 de către ficat - crește activitatea enzimelor ce sintetizează glicogenul - cresc procesele glicolizei - crește AMPc în ficat - activarea proceselor metabolice (e necesară o asigurare deplină cu proteine, vitamine, glucide) - diaree - achilie	- crește filtrația glomerulară - micșorarea reabsorbției în tubii renali - mărirea eliminării (excreției) Ca^{2+} și fosfaților în tireotoxicoză	- excitabilitate - iritabilitate - insomnie - tremor - hiperchinezie	- demineralizarea oaselor - osteoporoză - fibroză	- hiperplazia eritropoietică	- exoftalmie
ÎN HIPOTIROIDISM						
- bradicardie - micșorarea forței contracțiilor cardiace	- constipații - achilie	- pielea palidă cu descuamații	- apatie - micșorarea excitabilității - slăbiciuni - convulsii - dereglări psihice (cretinism)	- întârzie maturizarea oaselor - dereglarea osificării - reținerea creșterii	- anemie (megaloblastică pernicioasă)	- dereglarea transformării carotinei în vit. A

Preparatele antitiroidiene

Substanțele medicamentoase cu acțiune tireostatică se utilizează în cazul hiperfuncției glandei tiroide. Aceste preparate inhibă diverse verigi ale biosintezei hormonilor tiroidieni și se folosesc pentru tratamentul conservativ al hipertiroidismului.

Clasificarea

1. *Preparate inhibitoare ale sintezei de hormoni tireoidieni (tioamidele).* Compuşi cu structură tioamidică – tiamazol, metiltiouracil, propiltiouracil, carbimazol.

2. *Preparate inhibitoare ale proceselor de iodare şi de eliberare a hormonilor tiroidieni* – preparatele iodului neorganic (iodura de potasiu, iodura de sodiu, soluția Lugol).

3. *Preparate ce inhibă captarea iodului în tiroidă* – percloratul de potasiu.

4. *Preparate ce distrug foliculii tiroidieni* – iod radioactiv.

5. *Preparatele ce micşorează eliberarea hormonilor din glanda tiroidă şi transformarea T_4 în T_3* – carbonat de litiu.

6. *Preparatele ce antagonizează efectele hormonilor circulanți* – beta-adrenolitice.

Tioamidele administrate la bolnavii cu hipertiroidism pot readuce funcția tiroidei la normal, scăzând nivelul hormonal tiroidian. Efectul apare după câteva zile până la câteva săptămâni de la începutul tratamentului. În general, pentru realizarea efectului deplin sunt necesare 6-8 săptămâni de tratament. Asocierea cu propranololul grăbeşte dispariția tahicardiei, tulburărilor vasomotorii şi tremorul (fenomene predominant adrenergice).

Tioamidele inhibă reacțiile catalizate de peroxidaza tiroidiană, respectiv oxidarea şi organificarea iodului, ca şi procesul de cuplare, împiedicând formarea de levotiroxină şi de liotironină. Propiltiouracilul inhibă conversia periferică a levotiroxinei în liotironină, iar tiamazolul inhibă sinteza anticorpilor cu tropism pentru receptorii tirotrofinei din boala Graves.

Tioamidele se absorb repede din intestin. Se distribuie preferențial în tiroidă. Trec prin bariera placentară şi în lapte. Timpul de înjumătățire plasmatic variază cu compusul, înjumătățirea în tiroidă se face mai lent, fapt ce explică efectul relativ durabil. Sunt epurate prin metabolizare hepatică şi eliminare urinară.

Se folosesc în tratamentul bolii Graves- Basedow şi în alte forme de tireotoxicoză cu hiperfuncție tiroidiană globală, precum şi ca medicație adjuvantă a tratamentului radical al hipertiroidismului, prin tiroidectomie sau prin iod radioactiv.

În cursul tratamentului cu tioamide antitiroidiene pot să apară erupții cutanate alergice, reversibile la suspendarea medicației, leucopenie, agranulocitoză cu caracter idiosincrazic şi evoluție severă. Alte efecte nedorite, rare, sunt cefaleea, artralgiile, febra alergică, icterul, tulburările de tip colagenoză (reversibile). Administrarea de tioamide la femeia însărcinată, după luna a 3-a, poate fi cauza hipotiroidismului la copil; administrarea în timpul alăptării nu este recomandabilă, din cauza riscului de hipotiroidism la sugari. Pentru unele tioamide antitiroidiene (propiltiouracil) au fost semnalate efecte teratogene. Cancerul de tiroidă, dependent de tireotropină, este o contraindicație pentru tioamide.

Efectul antitiroidian poate fi crescut de către sulfamidele antidiabetice, iod şi ioduri, hidantoinele antiepileptice. Asocierea substanţelor cu potenţial toxic hematopoietic este contraindicată.

Tiamazolul (*Mercazolil*[R]). Începutul acţiunii se constată peste 20-30 min, perioada de înjumătăţire constituie 6 ore.

Farmacodinamia. Diminuează sinteza levotiroxinei, elimină iodidele din glanda tiroidă, reduce activitatea enzimelor, care contribuie la transformarea iodidelor în iod; inhibă activitatea citocromoxidazei şi peroxidazei; sulful din componenţa preparatului blochează sistemele enzimatice.

Indicaţii. Diverse forme de guşă toxică.

Contraindicaţii. Sarcină, alăptare, leucopenie.

Iodul şi iodurile

Iodurile în doze mici, corespunzătoare necesarului de iod pentru formarea hormonilor tiroidieni, se folosesc în scopul substituirii iodului insuficient din apă şi alimente, respectiv pentru profilaxia şi tratamentul guşii endemice simple. Se recomandă utilizarea sării de bucătărie iodate (20 mg iodură la fiecare kg de sare), astfel încât să se asigure aportul a cel puţin 100-200 g iod zilnic. În acest fel se poate realiza eradicarea guşii. Ca efect nedorit, pot apărea uneori fenomene de hipertiroidism.

Dozele mari de ioduri administrate bolnavilor cu hipertiroidism provoacă rapid o scădere a metabolismului bazal şi corectează simptomele patologice. Efectul apare în circa 24 ore şi este maxim după 10-15 zile; dacă tratamentul continuă fenomenele de hipertiroidism revin, uneori cu o intensitate mai mare decât cea iniţială. Iodurile în exces inhibă mecanismul transportor care asigură iodocaptarea tiroidiană, împiedică sinteza iodotirozinelor şi iodotironinelor şi blochează procesul de eliberare a hormonilor tiroidieni. De aceea tratamentul cu ioduri se face pe termen scurt, pentru pregătirea tiroidectomiei, după administrarea de radioiod sau pentru combaterea crizei tireotoxice. La persoanele normale starea de eutiroidie nu este de obicei modificată prin administrare de ioduri.

Iodurile şi iodul (care se transformă în ioduri în tubul digestiv) se absorb repede din intestin. Se concentrează în tiroidă (îndeosebi la bolnavii cu hipertiroidism) şi în glandele salivare. Trec în salivă, sudoraţie şi lapte; difuzează prin bariera placentară. Eliminarea se face predominant prin urină.

Iodurile sunt indicate pentru pregătirea tiroidectomiei şi în tratamentul medical al hipertiroidismului asociaţia cu tioamide şi propranolol pentru blocarea rapidă a secreţiei hormonale. Se pot folosi şi în boala Graves-Basedow cu exoftalmie marcată sau în criza tireotoxică.

Administrarea de ioduri determină creşterea depozitelor de iod în tiroidă şi întârzie efectul tioamidelor - nu se administrează iodură înaintea acestora. De asemenea, iodurile trebuie evitate dacă se preconizează administrarea de radioiod în săptămânile care urmează, deoarece inhibă iodocaptarea.

Fenomenele de intoxicaţie cronică, relativ rare, sunt cunoscute sub numele de iodism şi se manifestă prin: hipersalivaţie, rinită şi conjunctivită seroasă, erupţii cutanate acneiforme. Sunt posibile reacţii alergice, manifestate obişnuit prin prurit şi

erupții urticariene (în cazul produșilor iodați radioopaci, injectați intravenos, alergia la iod poate provoca fenomene severe de tip anafilactic sau boala serului). Administrat la gravidă, iodul poate determina dezvoltarea gușii la făt.

Iodura de potasiu. Ionii de iod sunt captați și depozitați în glanda tiroidă, unde participă la sinteza levotiroxinei și liotironinei. Iodura de potasiu înlătură deficitul de iod din organism. Surplusul de iod blochează secreția tireotropinei hipofizare și, concomitent, scade sensibilitatea glandei tiroide față de ea. Drept consecință, inhibă biosinteza hormonilor tiroidieni.

Indicații. Profilaxia și tratamentul gușei endemice, carența iodului.

Contraindicații. Iodism, ulcer gastric, boli inflamatorii ale organelor respiratorii, tuberculoză pulmonară.

Reacții adverse. Reacții alergice, iodism, acutizarea ulcerului gastric.

Iodul radioactiv

Izotopul radioactiv 131y, administrat oral sub formă de soluție de iodură de sodiu, se absoarbe repede și se acumulează în tiroidă unde emite raze beta și gama; are un timp de înjumătățire de 8 zile.

Iodul radioactiv este util în tratamentul hipertiroidismului și al cancerului tiroidian. Ameliorarea simptomatică se produce după câteva zile sau câteva săptămâni și este deplină după minim 3 luni de la începerea tratamentului. În hipertiroidism este necesară evaluarea hormonilor tiroidieni, inclusiv monitorizarea valorilor levotiroxinei și tireotropinei în plasmă. În anumite situații clinice (tireotoxicoză gravă, boli cardiace, vârstă înaintată) este recomandabilă corectarea prealabilă a hipertiroidismului prin tioamide; administrarea acestora trebuie întreruptă cu 5-7 zile înaintea administrării iodului radioactiv. Folosirea de ioduri este contraindicată, deoarece inhibă captarea iodului radioactiv. În cancerul tiroidian, iodul radioactiv este util pentru tratamentul tumorilor recurente sau al metastazelor în cazul în care țesutul este capabil să capteze iodul.

Aproximativ 50% dintre bolnavii cu gușă toxică difuză, tratați cu radioiod, dezvoltă în curs de câțiva ani fenomene de hipotiroidism. Riscul hipotiroidismului face ca tratamentul cu iod radioactiv să nu fie recomandat la copii și tineri. La femeile însărcinate administrarea de radioiod poate afecta fătul, poate leza tiroida copilului după primul trimestru de sarcină. Au mai fost semnalate creșteri ale frecvenței cancerului gastric și de sân la distanță mare (10-30 ani) de la tratamentul cu iod radioactiv.

Razele beta, care au o penetrabilitate mică, realizează iradierea locală a tiroidei, cu acțiune toxică asupra celulelor foliculare, și distrugerea glandei.

Razele X emise de radioiod au putere de pătrundere mare. Măsurarea și localizarea acumulării dozei mici de radioiod, folosită în scop diagnostic, permite explorarea și evaluarea unor tulburări ale tiroidei - hiperfuncție, hipofuncție, gușă, răspuns modificat la tireotropină sau supresie produsă de hormonii tiroidieni.

12.4. Hormonii pancreatici și antidiabeticele orale

Pancreasul, glandă anexă a tubului digestiv, posedă atât funcție exocrină, legată de producerea și eliberarea de enzime digestive (tripisină, elastază, amilază, lipază etc.), cât și funcție endocrină, cu eliberarea direct în sânge a unor hormoni cu rol esențial în metabolismul intermediar.

Hormonii pancreasului endocrin, produşi de aproximativ un milion de celule Langerhans pancreatice, sunt: insulina, glucagonul, somatostatina şi polipeptidul pancreatic.

Insulina, secretată de celulele β-pancreatice, reprezintă principalul hormon glucoreglator implicat în reglarea metabolismului glucidic. Suplimentar, prezintă o serie de efecte şi asupra metabolismului lipidic şi protidic.

Mecanismul de acţiune. Insulina se leagă de receptorii specifici, situaţi la nivelul membranelor celulare ale majorităţii ţesuturilor (excepţie fac sistemul nervos central şi elementele figurate sanguine, care nu posedă asemenea receptori).

Receptorul insulinic este constituit din două subunităţi, α şi β, cu roluri diferite: subunitatea α reprezintă situsul de recunoaştere a insulinei şi cuplează hormonul, pe care îl prezintă subunităţii β; subunitatea β conţine tirozinchinază, o enzimă a cărei concentraţie creşte cu acest prilej, fapt ce conduce la o fosforilare a subunităţii β şi a altor proteine membranare. Prin acest proces, care joacă rol de „mesaj secund", are loc translocarea intracelulară a unor proteine, printre care şi transportul glucozei.

Efectele insulinei asupra metabolismului glucidic. Insulina determină hipoglicemie prin intensificarea procesului de glicogenogeneză hepatică şi musculară, ca urmare a stimulării glicogensintetazei şi inhibarea fosforilazei, la care se adaugă stimularea glicolizei hepatice şi scăderea glicogenolizei, a chetogenezei şi gluconeogenezei.

Efectele insulinei asupra metabolismului proteic. Insulina are efect anabolizant la nivel muscular. Ea intensifică sinteza proteică prin creşterea transportului transmembranar al aminoacizilor (mai ales valină, leucină, izoleucină) şi prin încorporarea lor în noi proteine, ca urmare a creşterii activităţii ribozomale. Suplimentar, se adaugă scăderea gluconeogenezei hepatice, care este, în parte, consecinţa scăderii concentraţiei plasmatice a aminoacizilor circulanţi, datorată penetrării crescute a acestora în ţesutul muscular.

Deficitul insulinic determină scăderea sintezei proteice cu distrofii musculare, creşterea eliminărilor urinare de uree şi bilanţ azotat negativ.

Efectele insulinei asupra metabolismului lipidic. Insulina determină acumularea lipidelor în ţesutul adipos. Prin intensificarea glicolizei hepatice, insulina determină creşterea concentraţiei de acetil CoA, cu intensificarea sintezei intracelulare de acizi graşi, consecutiv apărând o creştere a cantităţii de trigliceride în ţesutul adipos.

Manifestările clinice ale deficitului de insulină. Absenţa insulinei în organism este incompatibilă cu viaţa; deficitul de insulină duce la apariţia diabetului zaharat.

Există două forme clinice de diabet zaharat: insulinodependent (diabet zaharat tip I) şi non-insulinodependent (diabet zaharat tip II).

Caracteristicile diabetului zaharat tip I sunt diminuarea severă a insulinei circulante, incapacitatea celulelor β pancreatice de a secreta insulina ca răspuns la hiperglicemie şi creşterea nivelului plasmatic al glucagonului. În această formă de diabet zaharat, tratamentul constă în administrarea de insulină.

Tipul II de diabet zaharat apare mai frecvent la adulţi şi se caracterizează obişnuit prin obezitate şi prin utilizarea inadecvată a insulinei sau rezistenţă tisulară crescută la aceasta.

Acest tip de diabet zaharat beneficiază în principal de tratament dietetic, pentru corectarea greutăţii corporale şi de antidiabetice orale, la administrarea de insulină apelându-se mai rar.

Insulina obţinută din glanda pancreatică a bovinelor şi porcinelor asigură efect curativ relativ de durată scurtă. Prin adăugare la insulină de proteină micromoleculară stabilizantă – protamină, şi zinc tampon fosfat sau acetat, sau bază polimerică (polivinilpirolidon micromolecular), se obţin preparate insulinice cu efect durabil (depo - preparate) (tab. 72).

Insulina umană

Particularităţile	*Indicaţii terapeutice preferenţiale*
- este mai solubilă - la injectarea subcutanată acţionează ceva mai repede - este mai puţin antigenică decât insulinele animale purificate, de aceea nu dezvoltă practic rezistenţă adevărată (imunologică, iar riscul reacţiilor alergice şi a lipoatrofiei este foarte mic)	- diabet de tip I (primar depistat) - diabet la femei gravide - alergie la insulină (cu prudenţă) - pentru evitarea şi tratamentul lipoatrofiei - diabet cu rezistenţă adevărată (imunologică la insulină) - insulinoterapie imunologică

Tabelul 72

Clasificarea preparatelor insulinice după durata de acţiune

Denumirea internaţională	*Sinonime*	*Acţiunea*			*Formele de livrare*
		Debut	*Maximă, ore*	*Durata, ore*	
Insulinele cu acţiune rapidă şi scurtă					
Human soluble insulin	Actrapid HM Actrapid HM Penfill, Berlinsulin H Normal, Insuman Rapid Intural HM Homorap 40 Humulin Regular Insulină Glulizin Insulină Lispro (Humalog) Insulină Asparagin (Novomix)	30 min 10-15 30 30 10 10 10-30	1-3 1-3 1-2 1-3 55 30-2,5 1-3	8 6-8 5-8 5-7 3-4 3-4 3-5	Cartridj a 1,5 şi 3 ml pentru autoinjector Flacoane a 10 ml 1ml (40 UA) 1ml (100 UA)
Insulin injection, neutral	Actrapid MC (porcine) Iletin II Regular (porcine) Insulin Maxirapid "Cho-C" Insulin solubil Neutralis "Cho-C" Insulrap SPP	30 15	1-3 1-3	8 6-8	Flacoane a 10ml 1ml (40 UA) 1ml (100 UA) 1ml (80 UA)

Insuline cu acţiune intermediară					
Surpension of human isophane insulin	Berlinsulin H Basal Insuman Basal Isofan-Insulin HM Protafan HM Penfile Humulin NPH	30-45 60 90 60	2-10 4-6 4-12 2-8	18-20 11-20 24 18-20	Cartridj a 1,5ml Flacoane a 10ml 1ml (40 UA) 1ml (100 UA) Cartridj a 1,5 ml şi 3ml (1ml-100 UA)
Mixed human soluble insulin ant isophane insulin suspension	Berlinsulin H Insuman COMB 50/50 Mixtard HM Penfill	30-45 30 30	1-8 1,5-2 2-8	14-15 10-16 24	Cartridj a 1,5 ml şi 3 ml
Insulin, isophane	Ilebin II NPH (porcine) Insulin Isophanicum "Cho-S" Protafane MC	30	-8	18-20	Flacoane a 10ml 1ml (40 UA) 1ml (100 UA)
Insulin zinc suspension (amorphus)	Insulin semilente "Cho-S" Insulin semilong SMK	90	5-10	12-16	Flacoane a 10 ml
Insulin zinc suspension, compound	Ilctio II L (porcine) Monotard MC Insulong SPP	60-180 150	3-18 7-15	24 24	Flacoane a 10 ml 1ml (40 UA) 1ml (100 UA)
Insuline cu acţiune lentă şi durabilă					
Insuline zinc suspension human (crystalline)	Ultratard HM	240	8-24	28	Flacoane a 10 ml (1ml-40 UA) (1ml-100 UA)
Insuline zinc suspension (crystalline)	Insulin Ultralente "WO-S" Insulin Ultralente "Cho-S" Insulin Glargin „Lantus" Insulin Detemir „Levemir"	120-240 120 120	10-30 6-8	28-36 24	Flacoane a 10 ml (1ml-40 UA) (1ml-80 UA)

Indicaţii

Absolute:

- diabet zaharat tip I, insulinodependent;
- stări de precomă şi comă;
- graviditate şi lactaţie;
- stări când sunt contraindicate antidiabeticele orale.

Relative:

- diabet zaharat tip II, insulinonedependent cu cetoacidoză;
- diabet zaharat tip II cu complicaţiile sale;
- caşexie;

- infecţii grave, acutizarea maladiilor somatice;
- traume grave, intervenţii chirurgicale;
- accidente cardiovasculare;
- corticoterapie;
- complicaţii degenerative: retinopatie, neuropatie, nefropatie.

Utilizarea terapeutică principală a preparatelor insulinei este diabetul zaharat. Dozele insulinei se stabilesc individual, în concordanţă cu gravitatea bolii, starea bolnavului şi conţinutul glucozei în urină (1 UA de hormon la 2-5 g de glucoză eliminată cu urina). Preparatele cu efect prelungit (depo-insulinele) se administrează în aşa mod, încât efectul hipoglicemic maxim să coincidă cu perioada glucozuriei maxime şi hiperglicemici. Aceste preparate se administrează dimineaţa, pe nemâncate. Dozele mici de insulină (5-8 UA) se utilizează în calitate de hormon anabolizant în caz de caşexie, furunculoză, gestoză, ulcer gastric, hepatite şi alte maladii în combinaţie cu alimentaţie proteo-glucidică intensă şi administrarea glucozei. În practica psihiatrică insulina se indică în scopul dezvoltării şocului hipoglicemic în diverse forme de schizofrenie.

Efecte adverse:

- ❑ hipoglicemie (cea mai frecventă reacţie adversă imediată);
- ❑ fenomene neuroglicopenice: senzaţie de rău, oboseală, teamă, iritaţie, vertij; apoi apar greaţă, gastralgii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie, stare de ebrietate, agresivitate. Se constată tahicardie, hipertensiune, sudoraţie, tremor, paloare → comă.
- ❑ tulburări distrofice, apărute la locul administrării.
- ❑ reacţii alergice, apărute în cursul tratamentului cu preparate nepurificate de insulină.
- ❑ rezistenţa la insulină.

În timpul tratamentului insulinic pot apărea reacţii hipoglicemice. Acestea pot fi provocate prin supradozarea hormonului, scăderi spontane a necesarului de insulină (fenomen frecvent în forma labilă a diabetului) sau apar ocazional, când bolnavul nu consumă cantitatea cuvenită de glucide, nu mănâncă la timp sau face un efort fizic neobişnuit. Hipoglicemia se combate cu zahăr (în soluţie) sau sucuri de fructe. În coma hipoglicemică se administrează intravenos soluţie 30% de glucoză, 100-150 ml (sau mai mult), continuând, când bolnavul se trezeşte, cu o perfuzie de glucoză 5% (prelungită 48 de ore, dacă hipoglicemia a fost provocată prin supradozarea unui preparat insulinic cu efect de lungă durată).

Injectarea subcutanată de insulină produce uneori fenomene lipodistrofice locale, provocate mai ales de insulinele tradiţionale, când insulina este injectată frecvent în acelaşi loc. Lipoatrofia dispare progresiv când se trece la un preparat purificat; grăsimea subcutanată se reface când insulina purificată se injectează în zona afectată. Insulina umană provoacă excepţional lipoatrofie şi ameliorează spectaculos leziunea produsă de insulinele mai imunogene.

Alergia la preparatele de insulină este relativ rară. Se manifestă prin fenomene de tip anafilactic: urticarie, edem Quincke, chiar şoc şi apar în cazul utilizării insulinelor puţin purificate şi a preparatelor de insulină bovină. Insulinele purificate

moderne produc foarte rar reacții alergice, iar insulina umană a eliminat acest risc aproape în totalitate.

O serie de medicamente pot produce modificări ale răspunsului la insulină. Asocierea de blocante alfa-adrenergice, metildopa, amfetamină, IMAO, steroizi anabolizanți, fenilbutazonă, clofibrat, tetraciclină și băuturi alcoolice, favorizează reacțiile hipoglicemice. Propranololul și alte blocante beta adrenergice maschează semnele simpato-adrenergice ale hipoglicemiei și o prelungesc. Glucocorticoizii, estrogenii și progestativele, hormonii tiroidieni, fenitoina, diazoxidul, diureticele tiazidice, heparina, micșorează efectul insulinei și favorizează hiperglicemia.

Antidiabeticele orale

Antidiabeticele orale sunt substanțe capabile să readucă la normal nivelul crescut al glicemiei, fiind utilizate în tratamentul diabetului zaharat tip II al adultului obez, care necesită mai puțin de 40 UI insulină pe zi și care nu poate fi echilibrat exclusiv prin regim alimentar. În această categorie intră derivații de sulfoniluree și biguanidele.

Efectul hipoglicemiant al derivaților de sulfoniluree se exercită prin mai multe mecanisme: la nivel pancreatic, sulfanilamidele antidiabetice determină creșterea eliberării de insulină din celulele β-pancreatice și scăderea producției de glucagon a celulelor α; iar extrapancreatic ele produc potențarea acțiunii insulinei la nivelul țesuturilor țintă, prin creșterea numărului de receptori celulari specifici pentru insulină.

Clasificarea antidiabeticelor orale

Sulfamidele:

- *de generația I:* clorpropamidă, tolbutamidă (Butamid®), tolazamidă, acetohexamidă, carbutamidă;
- *de generația II:* glibornuridă, glipizidă, glibenclamidă, gliclazidă, gliquidonă, glimepiridă, glizoxepidă.

Biguanidele:

- *de scurtă durată* (4 – 6 ore): buformină, metformină;
- *de durată lungă* (14 – 16 ore): buformin retard.

Derivații acidului carbamoilbenzoic: repaglinidă, exenatidă.

Tiazolidindionele: roziglitazon, ciglitazon, pioglitazon, englitazon.

Glicinele: tolrestat, epalrestat.

Tetrazaharidele: acarboză, miglitol, emiglitat.

Analogii anilinei: pramliptid.

Diverse: guargum, arfazefină, linoglirid, midaglizol.

Antidiabeticele orale se disting una de alta prin particularitățile farmacodinamice. Spre exemplu, derivații sulfonilureei din generația a doua nu potențează acțiunea insulinosecretoare a glucozei față de preparatele din prima generație.

Sulfamidele antidiabetice sunt medicamente cu proprietăți hipoglicemiante, utile în cazuri selecționate de diabet la adulți sau vârstnici cu diabet non-insulinodependent, având hiperglicemie mică sau moderată care nu pot fi echilibrați numai prin dietă, în scopul evitării complicațiilor acute și cronice ale diabetului și scăderii greutății corporale către normal.

Scăderea glicemiei se datorează, în principal, acțiunii de stimulare a secreției pancreatice de insulină, eficacitatea fiind condiționată de păstrarea, în oarecare măsură, a capacității secretorii beta-insulare. Acest tip de acțiune este avantajos la diabeticii non-insulinodependenți, dar nu este eficace în diabetul juvenil, diabetul insulinodependent şi la bolnavii cu pancreatectomie totală.

Sulfamidele antidiabetice se absorb rapid şi complet după administrarea orală; epurarea se face prin metabolizare hepatică.

Sulfamidele antidiabetice pot fi responsabile de reacții hipoglicemice. Acestea survin în caz de supradozare sau în condiții de insuficiență renală sau hepatică. Vârsta înaintată favorizează, de asemenea, accidentele hipoglicemice, dozele necesare la bătrâni fiind mai mici. Ca reacții adverse pot apărea anorexie, greață, vomă, diaree, dureri abdominale, reacții cutanate - prurit, erupții maculopapulare. Au fost semnalate cazuri rare de icter colestatic, pentru unele preparate, la doze mari. Folosirea în timpul sarcinii impune multă prudență sau trebuie evitată, deoarece există risc de anomalii fetale. Administrarea la sfârşitul sarcinii poate fi cauză de hipoglicemie la nou-născut.

Riscul reacțiilor hipoglicemice este crescut prin asocierea de anticoagulante cumarinice, fenilbutazonă, sulfafenazol, cloramfenicol (deplasează de pe proteine, inhibă metabolizarea), acid acetilsalicilic şi în general salicilați în doze mari, clofibrat (deplasează de pe proteine). Alte medicamente scad eficacitatea sulfamidelor - astfel acționează barbituricele, mai ales fenobarbitalul (favorizează metabolizarea prin inducție enzimatică), diureticele tiazidice (inhibă funcția pancreasului beta-insular), simpatomimeticele, glucocorticoizii, estrogenii (au acțiuni metabolice contrarii). Consumul de alcool în cadrul tratamentului cu sulfamide antidiabetice determină, în circa 30% din cazuri, congestia feței, anxietate, cefalee, tahicardie, greață, vomă, mai rar hipotensiune - reacții de tip disulfiram; de aceea băuturile alcoolice trebuie evitate.

Tolbutamida este o sulfamidă antidiabetică, cu efect hipoglicemiant de durată scurtă (4-8 ore).

Preparatul exercită acțiune atât la nivel pancreatic, cât şi extrapancreatic. Este eficientă doar pe fundalul activității funcționale neafectate a glandei pancreatice. Blochează canalele K^+-ATP-azice ale celulelor β din insulele Langerhans. Depolarizează membranele celulelor β, deschide canalele Ca^{2+} potențialdependente, mărind nivelul de calciu în interiorul celulei, contribuie la eliminarea insulinei din celulele β - pancreatice. Stimulează proliferarea celulelor insulare, inhibă secreția glucagonului. Tolbutamida se prescrie bolnavilor, necesitatea nictemerală a cărora nu depăşeşte 40 unități de insulină.

Contraindicații. Stare precomatoasă şi comatoasă, vârsta pediatrică şi juvenilă, sarcină, perioada de alăptare, boli infecțioase acute, afecțiuni hepatice, renale şi hematopoietice.

Efecte adverse. Erupții cutanate, dispepsie, modificarea tabloului sanguin, este posibilă dezvoltarea rezistenței.

Clorpropamida. Se metabolizează lent, se elimină preponderent pe cale renală. Perioada de înjumătățire constituie 24-40 de ore. Ultima permite administrarea preparatului o dată în zi. Doza este necesar de mărit treptat.

Efecte adverse. Sunt mai frecvente decât la tolbutamidă (tulburări gastrointestinale, cafalee, vertij, slăbiciune musculară, icter, leucopenie). Pe durata administrării preparatului nu se tolerează alcoolul, care se manifestă prin bufeuri de căldură, dispnee, uneori simptome de bronhospasm.

Glibenclamida (Maninil[R], Euglucon[R]) este o sulfamidă antidiabetică de a doua generație, cu potență mare și risc mai redus de apariție a efectelor adverse. Glibenclamida inhibă agregarea plachetară, exercită, de asemenea, acțiune hipocolesterolemică.

Actualmente se utilizează vast preparatele din grupul glibenclamidei, precum: glipizidă, gliclazidă, gliquidonul (glurenorm) etc.

Gliquidonul are un avantaj semnificativ față de alte sulfamide prin faptul că 95% din preparatul utilizat *per os* se elimină prin TGI și doar 5% - prin rinichi. Din aceste considerente, gliquidonul poate fi utilizat bolnavilor cu diabet zaharat tip II cu dereglări ale funcției renale. Administrarea altor sulfamide în asemenea cazuri nu se recomandă, deoarece se elimină cu predelecție pe cale renală.

Un interes deosebit prezintă preparatul *gliclazida*, care pe lângă efectul hipoglicemic, exercită acțiune benefică asupra coagulabilității sângelui, agregării plachetare, reduce nivelul tromboxanilor și sporește nivelul prostaciclinei în sânge, mărește rezistența peretelui vascular cu efect benefic în microangiopatiile diabetice.

Biguanidele antidiabetice

Sunt indicate în tratamentul diabetului zaharat insulinoindependent (tip II), al adultului obez. Din această clasă fac parte *buformina (Glibutid[R])* și *metformina (Siofor[R])* (tab. 73).

Mecanismul de acțiune. Biguanidele scad nivelul crescut al glicemiei prin acțiune extrapancreatică, determinând scăderea absorbției intestinale a glucozei, creșterea legării insulinei de receptorii specifici, stimularea utilizării extrapancreatice a glucozei, scăderea gluconeogenezei hepatice și scăderea nivelului plasmatic al glucagonului. Efectul hipoglicemiant al biguanidelor antidiabetice nu este dependent de funcționarea celulelor β-pancreatice. Biguanidele nu influențează glicemia normală. Ele posedă, suplimentar, capacitatea de a scădea excesul ponderal al diabetului obez prin efect anorexigen și prin scăderea concentrației plasmatice a trigliceridelor și lipoproteidelor cu densitate joasă, au efect fibrinolitic și antiagregant plachetar slab.

Reacții adverse. Cel mai frecvent biguanidele determină tulburări gastrointestinale (anorexie, gust metalic, greață, vomă, dureri abdominale, diaree). Cea mai redutabilă reacție adversă care apare frecvent la metformină este acidoza lactică manifestată prin nivel plasmatic al acidului lactic peste 3,5 mmol/l, crampe musculare, astenie marcată, dureri abdominale, colaps și comă.

Contraindicații. Sarcină, perioada de alăptare, vârstă juvenilă, boli infecțioase, afecțiuni hepatice, renale și hematopoietice grave.

Tabelul 73

Caracterizarea comparativă a biguanidelor şi derivaţilor sulfonilureei

Indicii	*Derivaţi*	
	sulfonilureei	*biguanidelor*
Necesitatea în insulină endogenă pentru manifestarea efectului	Da	Nu
Intensificarea eliberării insulinei, stimularea regenerării glandei pancreatice	Da	Nu
Nivelul insulinei în sânge	Creşte	Scade
Potenţarea acţiunii tisulare a insulinei	Nu	Da
Reducerea conjugării insulinei cu proteinele plasmatice	Da	Nu
Inhibiţia glucogenezei	Da	Da
Lipogeneza	Creşte	Scade
Greutatea corpului	Creşte	Scade
Lactatul plasmatic	Fără schimbare	creşte
Efecte adverse	Rar	Des

Tiazolidindionele

Reprezintă comparativ o nouă grupă de antidiabetice orale. Preparatele din această clasă, *ciglitazonul* şi *troglitazonul*, în tratamentul de durată s-au dovedit a fi hepatotoxice, iar *pioglitazonul* (actos) şi *roziglitazonul* (avandia) micşorează nivelul glucozei fără efecte hepatotoxice. Tiazolidindionele, ca şi metformina, sunt benefice în caz de insulinorezistenţă.

Mecanismul de acţiune. Acţiunea tiazolidindionelor este dependentă de prezenţa producţiei insulinei endogene. Ele sunt agonişti selectivi ai receptorilor activaţi de proliferare a peroxizomului-gama (PPAR-γ), receptori nucleari ce fac parte din aceeaşi familie ca şi receptorul retinoic RXR, receptorul pentru hormonii tiroidieni şi pentru vitamina D. Receptorii PPAR (izoformele α, β, γ) sunt activaţi de acizii graşi naturali, precum şi de agoniştii sintetici de tipul tiazolidindionelor.

Efectul hipoglicemiant. Acţiunea primară a preparatelor din această grupă este determinată de creşterea insulinosensibilităţii periferice la nivelul ficatului, muşchilor şi adipocitelor cu scăderea rezistenţei la insulină fără să majoreze secreţia hormonului endogen. Tiazolidindionele îşi realizează efectul de micşorare a nivelului glucozei lent cu un maxim peste 1-2 luni. Preparatele reduc producerea glucozei şi gluconeogeneza din ficat cu creşterea captării glucozei de către muşchi. În diabetul zaharat tip 2 se constată micşorarea insulinorezistenţei, amplificarea eficacităţii insulinei endogene cu diminuarea insulinemiei, reducerea nivelului HbA1c. Tiazolodindionele micşorează conţinutul acizilor graşi liberi. În tratamentul de durată se constată diminuarea nivelului trigliceridelor şi majorarea HDL, fără a modifica pe cel al LDL şi colesterolului total.

Indicaţii. Tioglitazonul şi roziglitazonul sunt indicate în tratamentul diabetului zaharat tip 2 în calitate de: adjuvant la dietă şi exerciţii fizice; monoterapie la ineficacitatea dietei şi exerciţiilor fizice; component al terapiei combinate cu sulfonilureice, metformină sau insulină; terapie triplă cu sulfamide antidiabetice şi biguanide.

Contraindicații. Diabet zaharat tip 1; graviditate; lactație; cetoacidoza diabetică; sensibilitate la preparat; afecțiuni moderate sau grave ale ficatului.

Reacții adevrse. Hipoglicemie, anemie, micșorarea hemoglobinei și hematocritului, edeme periferice, simptome ale insuficienței cardiace, edem pulmonar, creșterea tranzitorie a transaminazelor și masei corporale.

Posibilitatea hipoglicemiei în cazul monoterapiei este foarte mică, dar poate crește în cazul asocierii cu preparatele insulinei, sulfamidelor antidiabetice și rar cu metformina.

Tetrazaharidele

Din această grupă fac parte *acarboza* (glucobai), *miglitolul* (glyst) și *voglibo-za*. Ele acționează prin întârzierea absorbției hidraților de carbon simpli la nivelul intestinului subțire, acționând în principal asupra hiperglicemiei postprandiale și a hiperinsulinemiei subsecvente. Această acțiune este importantă în boala coronariană, luând în considerare rolul major al acestor doi factori în boala respectivă.

Acarboza (Glucobai). Substanța activă este o pseudotetrazaharidă, căpătată prin metoda biologică.

Mecanismul de acțiune. Reprezintă un antidiabetic oral care la nivelul intestinului inhibă reversibil enzimele α-glucozidazice (sucraza, maltaza, izomaltaza, glucoamilaza) din marginea „în perie" a enterocitelor. Aceasta contribuie la diminuarea schindării glucidelor din di-, oligo- și polizaharide în monozaharide (D galactoză, D glucoză, D fructoză) și reducerea asimilării acestora, îndeosebi a glucozei.

Efecte. Preparatul micșorează conținutul postprandial al glucozei în sânge și contribuie la nivelarea profilului glucidic în timpul zilei. Concomitent secundar se va reduce și insulinemia postprandială. Micșorează nivelul hemoglobinei glicate, insulinemia, trigliceridemia și colesterolemia. La utilizarea îndelungată duce la micșorarea concentrației glucozei în sânge pe nemâncate.

Indicații. Preparatul este eficient atât în diabetul zaharat tip II ca monoterapie sau asociat cu sulfamidele antidiabetice, cât și diabetul zaharat tip I în combinație cu insulina. Este necesară respectarea dietei. Acarboza nu modifică masa corporală.

Reacții adverse. La utilizarea ca monoterapie inhibitorii alfa glicozidazei nu produc hipoglicemie, dar aceasta se poate dezvolta la asocierea cu alte hipoglicemiante. Pentru corecția hipoglicemiei se va folosi glucoza, deoarece absorbția ei nu este diminuată de acarboză și analogii săi.

Se pot constata dereglări gastrointestinale (flatulență, meteorism, diaree, disconfort abdominal) și hepatice (creșterea transaminazelor).

Metiglinidele

Metiglinidele sunt reprezentate prin *repaglinidă* (novonorm), un derivat al acidului carbamoilmetilbenzoic, *exenatidă* și *nateglinidă* (starlix), un compus de fenilamină. Preparatele reprezintă antidiabetice noi cu acțiune rapidă. Scad nivelul glucozei în sânge prin stimularea eliberării insulinei de către celulele beta pancreatice. Acest efect este dependent de funcționalitatea celulelor beta ale insulelor pancreatice.

Mecanismul de acțiune. Blochează canalele ionice K^+ - ATP - dependente în membranele celulelor beta prin intermediul proteinelor-țintă, deosebindu-se de alte preparate ce stimulează secreția insulinei. Acest efect duce la depolarizarea β-celulelor și deschiderea canalelor de calciu. Ca rezultat, un influx abundent de Ca^{++} stimulează secreția insulinei de către celulele beta. Prin urmare, are loc o eliberare a insulinei în prima fază de secreție, corelată cu apogeul glucozei în sânge.

Efectul hipoglicemiant. Repaglinida și nateglinida provoacă o stimulare de scurtă durată (3-4 ore) de secreție a insulinei, anume atunci când are nevoie organismul după modelul fiziologic, după consumarea hranei. După micșorarea concentrației glucozei preparatul își încetează acțiunea, nivelul insulinei revine la cel bazal, iar pancreasul obține un repaus.

Repaglinida și nateglinida ameliorează calitatea vieții, permite o libertate în alegerea regimului zilei și alimentar și un mod activ de viață. Pacientul poate omite o masă fără consecințe negative (frică de hipoglicemie).

Indicații. Pentru repaglinidă și nateglinidă indicațiile de bază sunt: diabet zaharat de tip 2 ca supliment la dietă și exerciții fizice; în asociere cu metformina, în cazuri când ultima nu controlează nivelul glucozei în sânge.

Efecte adverse. Hipoglicemie, dereglarea acuității vizuale, dureri abdominale, diaree, grețuri, vomă, creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice, reacții alergice (prurit, hiperemie, urticarie).

Exenatida este disponibilă sub formă de stilouri injectoare preumplute care furnizează 5 sau 10 micrograme de exenatidă la fiecare doză. Se utilizează pentru tratarea diabetului de tip 2 în asociere cu alte medicamente antidiabetice (metformina și/sau derivați de sulfoniluree) la pacienții a căror concentrație de glucoză în sânge nu este controlată adecvat cu dozele maxime tolerate ale celorlalte medicamente.

Inhibitorii aldoreductazei

Printre aceste preparate se numără *tolrestatul* și *epalrestatul*.

Mecanismul de acțiune. Preparatele inhibă aldoreductaza cu împiedicarea ulterioară a transformării glucozei în sorbitol. Ultimul este produs în exces la diabetici cu hiperglicemie necontrolată și datorită proprietăților sale hiperosmotice se consideră responsabil de dezvoltarea complicațiilor tisulare – neuropatiei, nefropatiei și retinopatiei diabetice.

Efecte. Tolrestatul și epalrestatul nu reduc glicemia din care considerente pot fi considerate ca antidiabetice convenționale. Ele manifestă o acțiune indirectă prin evitarea sau ameliorarea complicațiilor diabetice. Studiile recente au estimat o eficacitate semnificativă a preparatelor în neuropatia diabetică (cele din retino- și nefropatie sunt în curs de evaluare) cu o instalare lentă a efectului.

Indicații. Tolrestatul și epalrestatul se indică în tratamentul diabetului zaharat cu complicații (neuropatie, retinopatie, nefropatie).

Reacții adverse. Amețeli, creșterea tranzitorie a transaminazelor.

Glucagonul

Glucagonul este un hormon cu structură polipeptidică secretat de celulele alfa[2] ale insulelor pancreatice. Hipoglicemia, stresul, absorbția alimentelor favorizează

secreția de glucagon. Hiperglicemia inhibă secreția. Între insulină și glucagon există interrelații, în sensul stimulării secreției de insulină prin glucagon și al inhibării secreției de glucagon prin insulină.

Glucagonul crește glicemia prin intensificarea proceselor de glicogenoliză și gluconeogeneză hepatică. Crește disponibilul de acizi grași și corpi cetonici, ca urmare a stimulării lipolizei și a cetogenezei. Stimulează miocardul, crește forța contractilă și frecvența sinusală. Micșorează motilitatea gastrointestinală.

Glucagonul se fixează pe receptorii specifici, determinând activarea adenilatciclazei, cu creșterea AMPc intracelular, responsabil de efectele metabolice și miocardice ale hormonului.

Principala indicație terapeutică a glucagonului este hipoglicemia. Glucagonul poate fi eficace pentru combaterea deprimării cardiace produsă prin doze excesive de blocante beta-adrenergice. Este folosit, de asemenea, în scop diagnostic, în cadrul examenului radiologic al tractului gastrointestinal.

Dozele mari, injectate intravenos, pot produce greață, vomă, hipokaliemie moderată.

12.5. Hormonii stratului cortical al suprarenalelor

La nivelul cortexului suprarenal se sintetizează un număr mare de structuri steroidiene care se eliberează ulterior în circulația sanguină. În esență, hormonii corticosuprarenalelor se clasifică în trei mari categorii: hormoni glucocorticoizi, mineralocorticoizi și sexuali.

În cazul insuficienței stratului cortical al suprarenalelor se dezvoltă boala Addison care se manifestă prin slăbiciune, apatie, hipotermie, hipotensiune, hipoglicemie, hiperpigmentarea pielii și mucoaselor, diminuarea metabolismului bazal, reducerea conținutului de sodiu și de clor și creșterea concentrației potasiului în lichidele organismului.

În cazul hiperfuncției stratului cortical apare maturizarea sexuală precoce, preponderent de tip muscular (virilism adrenogenital), aldosteronism, sindrom Ițenco-Cushing. Deseori se constată cazuri cu patologie mixtă.

Glucocorticoizii

Glucocorticoizii sunt hormoni corticosuprarenali naturali și analogi de sinteză ai acestora, cu acțiuni importante asupra metabolismului glucidic și proteic și cu proprietăți antiinflamatorii marcate.

Principalul glucocorticoid natural este hidrocortizonul sau cortizonul. Cortizonul este un metabolit al acestuia care se produce în cantități mici în organism.

CLASIFICARE

I. După durata efectului:

- *durată scurtă* (timp de înjumătățire de 8-12 ore): cortizon și hidrocortizon;
- *durată medie* (timp de înjumătățire 12-36 de ore): prednison, prednisolon, metilprednisolon și triamcinolonă;

- *durată lungă* (timp de înjumătățire 36-54 de ore): dexametazonă și betametazonă.

II. Din punct de vedere al potenței antiinflamatorii, glucocorticoizii folosiți terapeutic se împart în 3 categorii:

- *cu potență mică*, unitate de doză 20-25 mg - cortizon și hidrocortizon;
- *cu potență medie*, unitate de doză 4-5 mg - prednison, prednisolon, metilprednisolon și triamcinolonă;
- *cu potență mare*, unitate de doză 0,75 mg – dexametazonă și betametazonă.

III. După efectele de bază (antiinflamator, mineralocorticoid):

1. Cu acțiune antiinflamatoare, glucoreglatoare și mineralocorticoidă moderată: cortizon, hidrocortizon.

2. *Cu acțiune antiinflamatoare marcată și efect de reținere a sării și apei slab:* prednison, prednisolon, metilprednisolon.

3. *Cu acțiune antiinflamatoare marcată, lipsiți practic de efect de reținere a sării și apei:* betametasonă, dexametasonă, triamcinolonă, fluprednisolon.

IV. Din punct de vedere al retenției hidrosaline se împart în:

- *glucocorticoizi care au efect de retenție hidrosalină marcată* – cortizon și hidrocortizon;
- *glucocorticoizi cu efect de retenție hidrosalină slabă* - prednison, prednisolon și metilprednisolon;
- *glucocorticoizi fără efect de retenție hidrosalină* - triamcinolonă, dexametasonă și betametasonă.

Secreția de glucocorticoizi este controlată de sistemul hipotalamo-hipofizar prin intermediul corticotropinei și al hormonului de eliberare al corticotropinei. Glucocorticoizii în exces inhibă secreția celor 2 hormoni, ceea ce are drept rezultat micșorarea secreției de hidrocortizon; deficitul de glucocorticoizi stimulează secreția de hormon eliberator al corticotropinei și de corticotropină.

Atât hormonii naturali cât și o serie de analogi de sinteză ai acestora prezintă o multitudine de efecte asupra organismului manifestate mai ales dacă se administrează doze mai mari decât cele fiziologice, numite de obicei doze farmacologice.

Efectele farmacologice

- *Efectele fiziologice:* glucocorticoizii generează o gamă largă de efecte care vizează funcționalitatea celor mai multor tipuri de celule ale organismului. Astfel, ei sunt implicați în metabolismul glucidic, protidic, lipidic, participă la menținerea balanței hidro-electrolitice, asigură funcționalitatea normală a sistemului cardiovascular, nervos, imunitar, renal, endocrin și a musculaturii scheletice.
- *Efectele asupra metabolismului glucidic:* glucocorticoizii au capacitatea de a stimula procesul de gluconeogeneză hepatică, atingând o rată de 6-10 ori mai mare față de normal. În acest sens, ei stimulează influxul aminoacizilor din compartimentul extracelular în celulele hepatice, efect precedat de facilitarea mobilizării acestora din țesuturile extrahepatice. La nivel hepatic, glucocorticoizii induc transcripția sistemelor enzimatice implicate în metabolizarea aminoacizilor prin gluconeogeneză (fosfoenolpiruvat carboxi-

kinaza, glucozo-6-fosfataza, fructozo-2,6-fosfataza şi unele transaminaze). Ca urmare a stimulării gluconeogenezei şi a activităţii glicogensintetazei, se înregistrează o creştere marcată a depozitării hepatice de glicogen. Pe de altă parte, cantitatea de glicogen din diverse structuri extrahepatice rămâne neinfluenţată sau chiar se reduce ceea ce denotă existenţa unei diferenţieri evidente a acţiunii glucocorticoizilor asupra hepatocitului şi a altor structuri celulare.

Glucocorticoizii deprimă rata utilizării celulare a glucozei prin mecanisme încă incomplet utilizate (fig. 11). Captarea tisulară a glucozei este diminuată, probabil, ca urmare a translocării sistemului transportor specific de la nivel membranar în citozol.

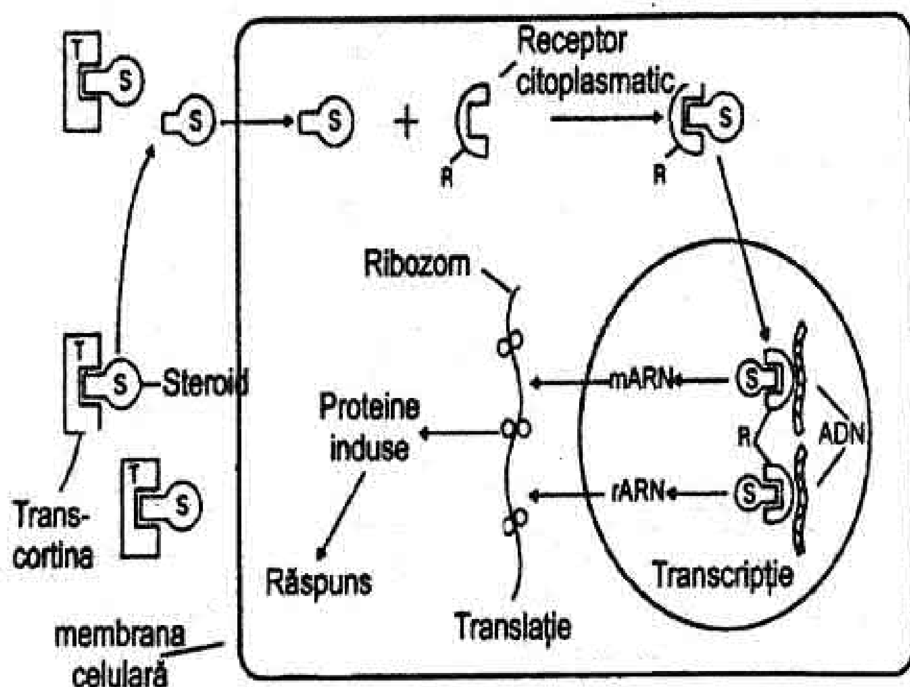


Fig. 11. *Mecanismul de acţiune al glucocorticoizilor*

Rezultatul net al tuturor acestor acţiuni este creşterea nivelului glicemiei, efect care vizează protecţia structurilor tisulare glucozo-dependente de inaniţie.

- *Efecte asupra mecanismului protidic:* glucocorticoizii reduc capitalul proteic al tuturor celulelor prin favorizarea proceselor catabolice. Sunt vizate cu predilecţie ţesuturile limfoid, conjunctiv, muscular şi pielea. La copii, amplificarea catabolismului proteic indusă de administrarea unor doze de glucocorticoizi explică deprimarea procesului de creştere, efect care nu este contracarat de către hormonii de creştere.

Glucocorticoizii se opun procesului de captare intracelulară a aminoacizilor, factor care contribuie la creşterea concentraţiei plasmatice a acestora. Toate aceste efecte exclud ţesutul hepatic. La acest nivel, glucocorticoizii acţionează în sensul

intensificării captării aminoacizilor plasmatici de către hepatocit, cu intensificarea sintezei de proteine şi ARN; de asemenea, este stimulată conversia aminoacizilor în glucoză, prin gluconeogeneză.

- *Efecte asupra metabolismului lipidic:* glucocorticoizi promovează mobilizarea acizilor graşi la nivelul ţesutului adipos, cu creşterea concentraţiei lor plasmatice. Acest efect este consecinţa activităţii de tip permisiv, prin care glucocorticoizii intensifică procesul de lipoliză în adipocite, indus de catecolaminele, β_1-adrenomimetice şi hormonul de creştere. În acest fel, sistemele metabolice energogeneratoare se pot orienta spre utilizarea preponderentă a acizilor graşi, în loc de glucoză.

O altă consecinţă a administrării glucocorticoizilor, în doză crescută şi pe o perioadă îndelungată, este redistribuirea ţesutului adipos, cu creşterea depozitelor la nivelul cefei, regiunii supraclaviculare şi feţei, asociată cu diminuarea depozitelor la nivelul membrelor. Această particularitate de distribuţie nu beneficiază încă de o explicaţie certă. O ipoteză enunţată în acest sens acceptă existenţa unei reactivităţi diferite a adipocitelor tronculare şi a celor de la nivelul membrelor faţă de insulină, a cărei secreţie este stimulată de hiperglicemia indusă de glucocorticoizi. Corespunzător acestei ipoteze, adipocitele tronculare sunt mai sensibile faţă de acţiunea lipoformatoare a insulinei, în timp ce adipocitele periferice răspund mai ales la acţiunea factorilor lipolitici, facilitată la rândul ei de către glucocorticoizi.

În cazul utilizării inadecvate a glucozei prin lipsa insulinei, glucocorticoizii favorizează generarea de corpi cetonici prin stimularea lipolizei şi mobilizarea acizilor graşi. Pe de altă parte, glucocorticoizii au efect antichetogenic, în situaţia în care, deşi utilizarea celulară a glucozei este normală, aportul de glucoză este deficitar. În această situaţie, glucocorticoizii promovează procesul de gluconeogeneză, asigurânduse o cantitate suficientă de glucoză şi prevenindu-se astfel mobilizarea acizilor graşi, cu prevenirea acidocetozei.

- *Efecte asupra metabolismului hidroelectrolitic:* glucocorticoizii acţionează într-o manieră similară aldosteronului, în sensul facilitării reabsorbţiei sodiului la nivelul tubului contort distal şi a tubului colector, concomitent cu eliminarea de ioni de potasiu şi de hidrogen. În cazul cortizolului, intensitatea acestui efect este de 20 de ori mai mică decât cea a aldosteronului. Unii dintre glucocorticoizii sintetici sunt lipsiţi practic de efecte hidroelectrolitice.

Glucocorticoizii cresc funcţia de filtrare glomerulară şi de secreţie tubulară. Ei sunt implicaţi în creşterea valorilor presiunii sanguine, înregistrate în cursul hipercorticismului sau a administrării excesive de glucocorticoizi, inclusiv a celor lipsiţi de activitate mineralocorticoidă. În general, hipertensiunea arterială secundară excesului de glucocorticoizi este rezistentă la restricţia de sare.

Alături de efectele asupra cationilor monovalenţi şi asupra apei, glucocorticoizii intervin şi în metabolismul calciului. În acest sens, ei deprimă absorbţia intestinală a ionilor de calciu şi stimulează excreţia acestui ion la nivel renal, cu diminuarea globală a capitalului de calciu, osteoporoză şi osteomalacie.

- *Efecte cardiocirculatorii:* în insuficienţa cardiacă acută, administrarea gluco-

corticoizilor reprezintă maniera terapeutică cea mai eficientă pentru redresarea funcției cardiovasculare: De asemenea, glucocorticoizii sunt indicați în tratamentul șocului posthemoragic, endotoxic, anafilactic, posthemoragic. În aceste situații, mineralocorticoizii nu sunt eficienți.

Se atribuie glucocorticoizilor un efect de tip inotrop pozitiv, iar prezența receptorilor specifici la nivel miocardic a fost demonstrată la mai multe specii. Suplimentar, se poate lua în considerare capacitatea glucocorticoizilor de a crește reactivitatea vasculară față de factorii vasopresori. Pacienții cu sindrom Cushing prezintă capacitate mărită de creștere a valorilor tensiunii sanguine.

- *Efecte sanguine și asupra țesutului limfoid:* glucocorticoizii reduc numărul bazofilelor, eozinofilelor, monocitelor și limfocitelor circulante; acest efect apare la 4-6 ore de la administrarea unei doze de hidrocortizon și se menține aproximativ 24 de ore. El este rezultatul unei redistribuiri periferice și nu al distrucției celulare.

Glucocorticoizii produc involuția țesutului limfoid, cu scăderea numărului de limfocite în timus, ganglionii limfatici și splină. Diviziunea limfocitară este, de asemenea, diminuată. Ulterior, țesutul conjunctiv reticular degenerează, cu diminuarea masei structurii limfoide.

- *Efecte asupra sistemului nervos central:* pe fundalul insuficienței corticosuprarenale din boala Addison, pot să apară manifestări de natură psihică: apatie, sindrom depresiv, iritabilitate, psihoze. Pe traseul EEG se remarcă diminuarea ritmului undelor alfa. Tratamentul substitutiv corespunzător poate diminua aceste aspecte.

Glucocorticoizii pot determina modificări de comportament, euforie, agitație, creșterea activității motorii, insomnie. În unele situații poate apare anxietate, sindrom depresiv, manifestări psihotice. Nevrozele și psihozele au o incidență notabilă la bolnavii cu sindrom Cusching. Experimental, cantitățile crescute de glucocorticoizi scad pragul de declanșare a convulsiilor; de asemenea, este menționată creșterea marcată a frecvenței crizelor convulsive în epilepsie.

- *Efecte asupra musculaturii striate:* insuficiența corticosuprarenală se asociază cu diminuarea funcționalității musculaturii striate și apariția rapidă a fatigabilității. Aceste efecte sunt consecința perturbării echilibrului hidroelectrolitic, a metabolismului glucidic și a tulburărilor circulatorii. Funcționarea normală a musculaturii striate necesită prezența glucocorticoizilor în concentrații permisive.

Excesul de glucocorticoizi produce, la rândul său, disfuncționalități musculare, prin hipopotasemia concomitentă. Administrarea cronică a glucocorticoizilor produce „miopatie cortizonică", ca rezultat al intensificării metabolizării aminoacizilor din structurile proteice musculare, aceștea fiind utilizați ulterior în procesul de gluconeogeneză.

- *Efectul antiinflamator, imunosupresor și antialergic:* glucocorticoizii au capacitatea de a preveni sau reduce procesul inflamator ca răspuns la diferiți factori care declanșează această reacție, dintre care enumerăm factorii mecanici, fizici, infecțioși, imunologici.

Deşi nu vizează direct agentul cauzal, glucocorticoizii, prin capacitatea marcată de deprimare a manifestărilor inflamaţiei, beneficiază de o utilizare clinică vastă, ei numărându-se printre agenţii farmacologici prescrişi cel mai frecvent.

Se acceptă, că la instituirea efectului antiinflamator glucocorticoizii acţionează prin mai multe mecanisme. Astfel, glucocorticoizii reduc permeabilitatea endoteliului capilar, cu reducerea extravazării lichidiene şi proteice şi deci a formării exsudatului în zona afectată.

Vasodilataţia, ca răspuns la stimulul proinflamator, este diminuată, datorită capacităţii glucocorticoizilor de a stabiliza granulaţiile mastocitare şi de a diminua sinteza şi eliberarea histaminei. Suplimentar, glucocorticoizii cresc reactivitatea vasculară, potenţând efectul vasoconstrictor al catecolaminelor.

Integritatea membranei celulare este protejată de glucocorticoizi, care, în doze corespunzătoare, inhibă leziunile directe ale toxinelor, enzimelor proteolitice şi factorilor mecanici asupra acestei componente celulare.

Glucocorticoizii stabilizează membrana lizozomală, împiendicând eliberarea enzimelor din clasa acil-hidrolazelor (ribonucleaze, fosfataze, dezoxiribonucleaze, colagenaze, glicozidaze, catepsină), implicate în generarea chininelor, prostaglandinelor şi altor structuri proinflamatoare, fapt ce duce la împiedicarea progresiei ciclului inflamator.

Glucocorticoizii inhibă activitatea fosfolipazei A_2, cu reducerea sintezei de prostaglandine şi leucotriene şi, implicit, a răspunsului inflamator. De asemenea, ei inhibă activitatea ciclooxigenazei şi indirect implicarea eicosanoizilor în favorizarea inflamaţiei.

Proliferarea fibroblastică, reacţie reparatorie postinflamatorie, este drastic deprimată de glucocorticoizi.

Producţia de anticorpi scade numai prin administrarea dozelor mari de glucocorticoizi. Interacţiunea antigen-anticorp nu este afectată de către glucocorticoizi, în timp ce răspunsul la intervenţia acestui complex este net diminuat. Glucocorticoizii, în doze mari, deprimă, de asemenea, reacţia de hipersensibilitate mediată celular.

Acţiunea imunosupresoare şi antialergică a glucocorticoizilor este strâns corelată cu efectele antiinflamatoare nespecifice.

Utilizările terapeutice ale glucocorticoizilor. În complex cu alte preparate medicamentoase şi metode terapeutice glucocorticoizii se utilizează în tratamentul multor stări patologice acute şi cronice:

- boala Addison şi insuficienţa acută a corticosuprarenalelor;
- reumatism (formele active);
- colagenozele (lupusul eritematos diseminat, poliserozita lupică, nefrita lupică, polimiozita, poliarterita nodoasă etc.);
- poliartrita reumatoidă;
- monoartrite de diversă geneză;
- boli hepatice (necroza hepatică subacută, hepatita cronică activă, hepatita alcoolică gravă, ciroza);
- boli renale (glomerulonefrita progresivă, sindrom nefrotic, nefropatie membranoasă, nefroză lipoidică);

- boli alergice de tip imediat (şoc anafilactic, boala serului, dermatite grave, sindrom Stevens-Johnson, necroliza epidermică);
- astmul bronşic (stare de rău astmatic şi forme grave);
- boli de piele (eczemă, neurodermite, psorias etc.);
- edem cerebral şi mărirea presiunii intracraniene după traume, intervenţii chirurgicale, tumori şi metastaze;
- boli oftalmice (conjunctivite, irite, iridociclite);
- edem pulmonar, toxic, după infecţii, de origine cardiacă;
- infecţii cu simptome de intoxicaţii şi ferbră mare;
- maladiile sângelui (anemii, leucopenii, trombocitopenii, leucoze etc.);
- transplantarea de organe;
- profilaxia şi tratarea stărilor de şoc (traumatic, combustiv, cardiogen).

Dozarea glucocorticoizilor urmăreşte realizarea eficacităţii terapeutice cu reacţii adverse minime şi evitarea corticodependenţei. În situaţii care nu pun viaţa în pericol, se începe cu doze mici, care se majorează progresiv până la obţinerea unui beneficiu terapeutic convenabil. În continuare, doza se reduce treptat până la reapariţia simptomelor, stabilind doza minimă de întreţinere. În cazurile grave tratamentul începe cu doze mari, în scopul controlului rapid al situaţiei, apoi dozele se reduc progresiv până la doza de întreţinere. Dozele mari administrate pe durată scurtă (cel mult o săptămână) sunt de regulă lipsite de nocivitate, dar riscurile cresc pe măsura prelungirii administrării. Dozele de întreţinere trebuie administrate într-o singură priză zilnică, dimineaţa, încercând eventual o schemă alternativă (administrare o dată la 2 zile). În condiţiile obţinerii efectului scontat se încearcă oprirea treptată a medicaţiei.

Întreruperea bruscă a tratamentului îndelungat poate declanşa fenomene de insuficienţă suprarenală.

Glucocorticoizii sunt o grupă de medicamente greu de mânuit din cauza frecvenţei mari a reacţiilor adverse, precum şi din cauza riscului de dezvoltare a corticodependenţei.

Efecte adverse. Complicaţiile corticoterapiei sunt prezentate în tabelul 74.

Tabelul 74

Complicaţiile corticoterapiei

Aparate şi sisteme	*Efecte adverse*
Osteomuscular	• miopatie • osteoporoză (tasare vertebrală, fracturi) • necroză aseptică osoasă
Digestiv	• ulceraţie peptică • hemoragie gastrică • perforaţie intestinală • pancreatită
Neuropsihic	• sindrom depresiv sau maniacal • psihoze
Oftalmologic	• cataractă subcapsulară posterioară • glaucom
Cardiovascular	• hipertensiune arterială

Renal	• retenție de sodiu și apă (edeme) • depleție de potasiu • alcaloză hipokaliemică, hipocloremică
Metabolic	• diabet steroid • agravarea diabetului zaharat • comă hiperosmolară noncetonică • hiperlipidemie, obezitate centripetă
Endocrin	• încetinirea fenomenului de creștere • amenoree secundară • supresia sistemului hipotalamo-hipofizo-cortico-suprarenalian
Inhibiția proceselor fibroblastice	• întârzierea refacerii tisulare, atrofia țesutului subcutanat, teleangiectazii, purpură, striuri cutanate, hipertricoză
Supresia sistemului imunitar	• favorizarea infecțiilor microbiene, virale, fungice, parazitare, cu reactivarea leziunilor tuberculoase

Mineralocorticoizii

Mineralocorticoizii se referă la hormonii steroidieni, care acționează preponderent asupra metabolismului electroliților. Sinteza și pătrunderea lor în sânge este reglată nu de corticotropine, dar de concentrația ionilor de potasiu, sodiu și de către angiotensină. Mineralocorticoizii contribuie la retenția sodiului, clorului și apei în organism și intensifică eliminarea potasiului. Crește hidrofilia țesuturilor, se mărește tensiunea arterială și, de asemenea, tonusul musculaturii scheletice. Influența mineralocorticoizilor asupra metabolismului glucidic și proteic este neînsemnată. Reprezentantul mineralocorticoizilor este *dezoxicorticosterona acetat (DOXA).* Preparatul este un analog sintetic al mineralocorticoidului cortexului suprarenalelor, conține dezoxicorticosteron - principiu activ.

În combinație cu glucocorticoizii și clorura de sodiu (4-10 g în zi), mineralocorticoizii se administrează în boala Addison și după înlăturarea suprarenalelor. Ei se indică, de asemenea, în caz de hipofuncție tranzitorie a suprarenalelor (addisonizm), în caz de miastenie, șoc și traume. Contraindicațiile utilizării lor sunt: hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, afecțiunile hepatice, renale.

Aldosteronul este secretat ca răspuns față de scăderea efectivă a volumului circulator, așa cum se întâmplă după depleția de sodiu, hemoragie sau deshidratare. În astfel de situații, este stimulată eliberarea reninei de către sistemul juxtaglomerular renal, care transformă angiotensinogenul, o α_2 globulină, în angiotensină I, aceasta fiind, la rândul ei, convertită în angiotensină II, prin intervenția enzimei de conversie. Pe lângă efectul vasoconstrictor, angiotensina II stimulează zona glomerulară a corticosuprarenalei și amplifică astfel secreția de aldosteron.

La nivelul corticosuprarenalei, angiotensina II este transformată în angiotensină III, care facilitează, la rândul său, secreția de aldosteron. În același sens, acționează hiperpotasemia și hiponatriemia.

Mecanismul de acțiune. Mineralocorticoizii interacționează cu receptorii

specifici situați în citoplasma celulelor țintă și, în special, la nivelul tubilor colectori. Cortizolul are, de asemenea, afinitate pentru acești receptori.

Dezoxicortonul acetat sau *dezoxicorticosteronul*, unul dintre hormonii mineralcorticoizi, este puțin important fiziologic, deoarece are o potență mică în comparație cu aldosteronul. Este folosit limitat și în insuficiența suprarenală cronică. Mai poate fi utilizat în stările de deshidratare marcată prin vomă, diaree, postoperator sau în toxicoza sugarului.

Fludrocortizonul (9α-fluorohidrocortizon) este un corticosteroid care generează efecte comune mineralo- și glucocorticoizilor. Se administrează concomitent cu glucocorticoizii în boala Addison, adrenalectomie totală și în formele de hipoplazie adrenaliană congenitală, cu pierdere de sodiu. De asemenea, fludrocortizonul este considerat ca agent de primă opțiune în tratamentul hipotensiunii ortostatice.

Fludrocortizonul este contraindicat la bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă sau cu tendință la retenție hidrosalină. Fludrocortizonul acetat, în suspensie, este recomandat pentru acțiunea antiinflamatoare, în injecții peri- și intraarticulare și sub formă de colire și unguente oftalmice.

Anticorticoizii

Interferă sinteza corticoizilor sau au acțiune toxică directă asupra celulelor corticosuprarenale. Reprezentanții principali sunt: aminoglutetimida, metirapona, mitotanul.

Mecanismul de acțiune. Inhibă formarea de hidrocortizon și aldosteron prin blocarea 11-β-hidroxilazei, enzimă ce catalizează transformarea dezoxicortizolului și dezoxicorticosteronului în hidrocortizon și corticosteron (precursor al aldosteronului) respectiv. Deprimă transformarea androgenilor în estrogeni la periferie în celulele-țintă și glande (tumorile mamare) – aminoglutetimidă. Mitotanul exercită acțiune citotoxică relativ selectivă asupra celulelor corticosuprarenale, îndeosebi din zona fasciculată (secretoare de glucocorticoizi). Deficitul de aldosteron este compensat prin producerea în exces de dezoxicorticosteron (metabolit activ ca mineralocorticoid).

Indicații:

1. În scop diagnostic pentru testarea capacității adenohipofizei de a secreta corticotropina (metirapona).

2. Tratamentul hipocorticismului provocat prin neoplasm suprarenal sau prin tumori care secretă ACTH ectopic.

3. Cancerul mamar metastazic la femei după menopauză; cancerul mamar la bărbați după castrare; tratamentul paliativ al cancerului prostatei cu metastaze.

Efecte adverse:

- greață, vomă, mai rar diaree;
- amețeli, mai rar senzație de cap plin, obnubilație, letargie;
- reacții alergice: dermatite, erupții, prurit;
- creșterea presiunii arteriale;
- leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie;
- scăderea funcției glandei tiroide.

Aminoglutetimida (mamomit, orimeten) inhibă sinteza corticosteroizilor în suprarenale. Eficient inhibă sinteza cortizolului şi mai puţin a testosteronului, dihidrotestosteronului, androstendionei etc. De asemenea, inhibă marcat transformarea androgenilor şi estrogenilor în organe şi ţesuturi.

Indicaţii:

- cancer mamar la bărbaţi după castrare;
- cancer mamar la femei după menopauză sau ovarectomie, în primul rând cancerul estrogen – receptor pozitiv;
- tratamentul paliativ al metastazelor cancerului prostatei;
- sindromul Iţenco-Cushing, cauzat de tumoarea corticosuprarenalelor, hiperplaziei lor sau producţiei ectopice de ACTH;
- unele forme de hiperaldosteronism.

Efecte adverse. Rareori: confuzie mintală, letargie, care trec după 6-8 săptămâni de tratament. Doze mari: ataxie; greaţă, vomă, diaree; reacţii alergice: erupţii, febră (hipertermie); leucopenie, trombocitopenie, anemie; inhibarea funcţiei glandei tiroide; colestază.

Antagoniştii mineralocorticoizilor

Actualmente în practica medicală se întrebuinţează antagoniştii mineralocorticoizilor, care se află în relaţii competitive cu ei pentru receptorii celulari specifici (*spirinolactona*) sau care inhibă biosinteza şi secreţia lor (*Cloditan*[R] *şi Amfenon*[R]). Ele se utilizează în caz de aldosteronism primar şi secundar în calitate de preparate diuretice (natriuretice), în tratamentul complex al sindromului edemaţial din cadrul aldosteronismului secundar.

12.6. Hormonii sexuali

În componenţa preparatelor din acest grup sunt incluse produsele secreţiei interne a glandelor sexuale feminine şi masculine – hormonii estrogeni, gestageni şi androgeni şi, de asemenea, substituenţii lor sintetici. Hormonii sexuali naturali au structură steroidă. În organismul feminin ei se sintetizează în celulele foliculelor, corpului galben şi placentei; la bărbaţi – în celulele interstiţiale ale testiculelor şi, de asemenea, în stratul cortical al suprarenalelor. Funcţia endocrină a glandelor sexuale feminine şi masculine şi placentei este reglată de gonadotropinele adenohipofizare.

Estrogenii

Estrogenii sunt principalii hormoni care determină apariţia şi dezvoltarea caracterelor sexuale primare şi secundare feminine şi, în acelaşi timp, participă la menţinerea funcţiei de reproducere normală. Producând modificări în epiteliul multistratificat al endometrului, caracteristice pentru faza proliferativă a ciclului menstrual, estrogenii pregătesc uterul pentru implantarea oului fecundat. Estradiolul şi alţi estrogeni influenţează toate tipurile de metabolism şi asupra depozitării fosfaţilor şi sărurilor de calciu în oase. Ei dilată arterele coronare, stimulează eritropoieza şi intensifică creşterea părului.

Clasificarea estrogenilor:

- *steroizi naturali* - estradiol, estron, estriol;
- *steroizi sintetici derivaţi de estradiol* - etinilestradiol, mestranol;
- *steroizi sintetici derivaţi de stilben* - dietilstilbestrol, dienestrol, hexestrol, benzestrol, clorotrianisen, octestrol etc.

Mecanismul de acţiune. Estrogenii reacţioneaza cu receptorii specifici din citozolul celulelor-ţintă la nivelul uterului, vaginului, glandei mamare, sistemului hipotalamo-hipofizar, unde se leagă puternic de proteina receptoare. Complexul format suferă modificări după ce pătrunde în nucleu, unde se leagă de cromatină şi stimulează ARN-polimeraza. Respectiv creşte sinteza de ARN, apoi sinteza unor proteine cu replicarea ADN-ului, ce stimulează multiplicarea celulară. Efectul depinde de afinitatea preparatului faţă de receptori şi de reţinerea în nucleu. Estradiolul şi remediile de sinteză au o afinitate mare şi lent disociază de receptorul nuclear.

Efecte. Estrogenii provoacă maturarea organelor sexuale, dezvoltarea caracterelor sexuale secundare şi determină comportamentul sexual feminin. În cursul ciclului menstrual stimulează proliferarea mucoasei uterine şi secreţia glandelor endocervicale şi favorizează maturarea epiteliului vaginal; pregătesc tractul genital şi glanda mamară în vederea sarcinii. Scăderea activităţii estrogenice şi progestative la sfârşitul ciclului menstrual declanşează menstruaţia. Creşterea cantităţii de estrogeni exercită un control inhibitor asupra secreţiei de hormon foliculostimulant.

Estradiolul, primul şi cel mai activ hormon ovular, şi alţi estrogeni (*estronul, estriolul*) se formează în procesul biotransformării lui în ficat. În baza estrogenilor naturali se obţin compuşi pentru utilizare orală (spre exemplu, *etinilestradiolul*). O mare importanţă practică prezintă compuşii nesteroidieni multipli, cum sunt: *hexestrolul, dietilstilbestrolul* etc. Aceşti estrogeni sintetici, prin activitatea lor specifică, nu numai nu cedează celor naturali, dar deseori îi depăşesc. Stabilitatea înaltă a acestor preparate permite administrarea lor orală. Spre deosebire de estrogenii naturali sunt distruşi rapid în ficat şi sunt utili doar pentru administrarea parenterală. Estrogenii sintetici sunt toleraţi bine de către bolnavi şi nu generează fenomene indezirabile. În scopul prelungirii efectului curativ, preparatele estrogenice se injectează subcutanat sau intramuscular în soluţii uleioase, deseori sub formă de eteruri compuse cu acid propionic.

Indicaţii. Estrogenii se utilizează după înlăturarea ovarelor sau în cazul abolirii funcţiei lor endocrine la începutul menopauzei. Estrogenii, sub formă de supozitoare vaginale, se indică în tratamentul vaginitei gonoreice şi senile. Dozele mari de estrogeni inhibă secreţia laptelui, ceea ce se utilizează în hipergalactoree. Estrogenii măresc sensibilitatea uterului faţă de substanţele, care stimulează contractilitatea lui, datorită cărui fapt ei se folosesc pentru crearea fondalului hormonal în cazul stimulării medicamentoase a travaliului în perioada naşterii. La bărbaţi estrogenii generează atrofia prostatei, iar dozele lor mari sunt eficiente în tratamentul cancerului prostatei. Mecanismul acţiunii antineoplazice a estrogenilor este determinat de antagonismul lor cu androgenii şi de inhibiţia eliminării hormonului luteinizant de către adenohipofiză, care stimulează la bărbaţi biosinteza testosteronului. În cancerul mamar preparatele estrogene sunt puţin eficiente. Estrogenii nesteroidieni (*dietilstilbestrolul*) exercită efect spasmolitic şi sunt eficienţi în tratamentul endarteritei obliterante.

Efecte adverse. Greață, anorexie, diaree, cefalee; iritabilitate, creșterea în greutate, tensiune mamară, sângerări intermenstruale, modificarea libidoului, tromboembolii; la bărbați - ginecomastie, atrofie testiculară, scăderea libidoului.

Contraindicații. În timpul sarcinii, în perioada de alăptare; boli hepatice și renale severe; antecedente tromboembolice, tulburări cerebro-vasculare, boala coronariană, hipertensiune arterială, tulburări oculare, cefalee severă, porfirie, tumorile maligne de sân și uter, hemoragii genitale nediagnosticate etc.

Antagoniștii estrogenilor

În practica ginecologică o importanță mare au obținut preparatele cu acțiune antiestrogenică. Medicamentele din această grupă antagonizează specific estrogenii și determină o creștere a secreției de gonadotropine. Ele acționează prin antagonizarea competitivă cu estrogenii față de receptorii specifici de la nivelul sistemului hipotalamo-hipofizar și din celulele cancerului de sân la femeie. Se folosesc pentru tratamentul amenoreei și pentru inducerea ovulației, în scopul fertilizării. De asemenea, pot fi utile în cazuri selecționate de cancer mamar.

Clomifenul este un preparat antiestrogenic de structură nesteroidiană. În hipoestrogenemie manifestă acțiune estrogenică moderată, iar în hiperestrogenemie acționează în calitate de antiestrogen. Blochează receptorii estrogenilor în hipotalamus și ovare, stimulând, în doze mici, secreția gonadotropinelor (foliculostimulantă, luteinizantă) și a prolactinei și, implicit, ovulația. În doze mari inhibă secreția gonadotropinelor. Nu are efect progestagen, nici androgen.

Indicații. Inducția ovulației în disfuncția ovariană anovulatorie și sterilitatea provocată de ea, metroragiile disfucnționale, amenoreea dishormonală, galactoreea, oligospermia.

Contraindicații. Sarcină, afecțiuni hepatice severe, hemoragii uterine de geneză neclară, tumorile maligne sau benigne ale organelor sexuale, bolile organice ale sistemului nervos central, chistul ovarian.

Efecte adverse. Hipertrofia ovarelor și hiperestrogenemie, dureri abdominale, menoragii. La bărbați – dureri testiculare. Fenomene dispeptice, vertij, cefalee, depresie, irascitabilitate, tulburări ale somnului. Înroșirea pielii cu senzație de căldură, sporire ponderală, complicații tromboembolice, căderea părului, poliurie, sarcină plurifetală.

Tamoxifenul, un antagonist al estrogenilor, este folosit pentru tratamentul cancerului de sân metastatic, la femeie. Este eficace, mai ales, când tumoarea conține receptori estrogenici, situație mai frecventă după menopauză. Poate fi folosit și în perioada genitală, dar rezultatele sunt mai minore. Se administrează oral. Provoacă relativ frecvent reacții adverse.

Aminoglutetimida împiedică sinteza estrogenilor, acționând prin inhibarea aromatazei. Este folosită pentru tratamentul cancerului mamar metastatic la femeia în postmenopauză.

Toremifenul (Formestan), un alt inhibitor al sintezei estrogenilor, este folosit ca medicație adjuvantă la femeile cu cancer de sân.

Hormonii gestageni

Hormonii gestageni (progestagene) sau ***progestinele*** sunt produșii secreției interne a corpului galben, placentei și, de asemenea, a stratului cortical al suprarenalelor și a testiculelor.

Clasificarea progestinelor:

1. Naturali: progesteron.

2. Semisintetici:

a) *analogii progesteronului (derivați de pregnan):* hidroxiprogesteron, medroxiprogesteron, clormadinonă, megestrol;

b) *analogii testosteronului (derivați de estron):* noretisteron, levonorgestrel, noretinodrel, etinodiol, alilestrenol, linestrol, desogestrel, etisteron, norgestimat, gestoden.

Progesteronul, principalul progestativ natural, este un hormon indispensabil pentru nidare și menținerea sarcinii. Progesteronul este secretat de corpul galben ovarian și de către placentă și în cantități mici de corticosuprarenală și testicul. Se formează pornind de la colesterol și este precursor pentru estrogeni, androgeni și corticosteroizi.

Secreția ovariană are caracter ciclic: începe să crească imediat înaintea ovulației sub influența hormonului luteinizant (LH), atinge un maxim la mijlocul fazei luteale, care se menține circa 5 zile, apoi scade mult în ultimele 2 zile înaintea debutului menstruației. Dacă femeia rămâne însărcinată corpul galben continuă să secrete hormonul timp de 4-6 săptămâni, după care activitatea secretorie este preluată de către placentă, crescând progresiv până la naștere.

Progesteronul secretat de corpul galben determină transformarea secretorie a endometrului, devenit proliferativ sub acțiunea estradiolului, mucoasa fiind favorabilă nidării. Se produce, de asemenea, îngroșarea și rarefierea glerei cervicale. Creșterea temperaturii corpului (cu 0,5°C), începând de la jumătatea ciclului până la începerea menstruației, se datorează tot progesteronului. Nidarea și menținerea sarcinii depind de secreția progesteronului, inițial de către corpul galben, apoi de către placentă. Volumul uterului crește, se mărește conținutul miometrului în acizi nucleici, glicogen, lipide și colagen; de asemenea, este împiedicat efectul ocitocic al oxitocinei. La nivelul glandei mamare se produce dezvoltarea alveolelor secretorii. Insuficiența luteală în primele săptămâni de sarcină determină avortul, care poate fi evitat prin administrarea hormonului. În continuare, riscul pierderii sarcinii prin deficit de progesteron scade, datorită producerii hormonului în cantități mari de către placentă.

Progesteronul acționează asupra unor receptori nucleari. Pătruns în celulă, se leagă de o proteină specifică din citosol. Complexul activ format se fixează pe o anumită porțiune de ADN și se comportă ca factor de transcripție, modulând expresia unor gene.

Progesteronul are și acțiune antiestrogenică manifestată prin micșorarea proliferării endometriale, scăderea secreției glandelor endocervicale, transformarea epiteliului vaginal. Injectarea de progesteron inhibă creșterea foliculară și ovulația. Antagonismul față de estrogeni se realizează prin scăderea cantității de receptori

estrogenici, sinteza unor produşi care scad reactivitatea celulară la estrogeni şi favorizarea inactivării metabolice a estrogenilor.

Progesteronul are acţiuni metabolice multiple: stimulează lipoproteinlipaza şi favorizează depunerea grăsimilor; provoacă scăderea nivelului plasmatic al HDL, creşterea insulinemiei şi favorizează depunerea glicogenului, scade nivelul plasmatic al unor aminoacizi şi măreşte azoturia, favorizează excreţia renală a sodiului (împiedicând competitiv acţiunea tubulară a aldosteronului), fapt ce determină secreţia reactivă de aldosteron, scade presiunea parţială a dioxidului de carbon (pCO_2) în sângele arterial (prin sensibilizarea centrului respirator la dioxidul de carbon).

Progesteronul este folosit limitat ca medicament; este inactiv în administrare orală, deoarece este metabolizat la primul pasaj hepatic. Este indicat ocazional pentru tratamentul sângerărilor uterine disfuncţionale prin insuficienţă luteală.

Progestativele de sinteză, care au înlocuit practic progesteronul în terapeutică, au molecula derivată de la pregnan sau de la estran. Derivaţii de pregnan au activitate progestativă şi antiestrogenică marcată şi pot inhiba ovulaţia. Derivaţii de estran au activitate progestativă şi antiestrogenică mai slabe, dar inhibă marcat eliberarea de hormon luteinizant şi ovulaţia. Progestativele de sinteză au şi efecte androgenice slabe. Progestativele de sinteză sunt active pe cale orală.

Indicaţia principală este contracepţia hormonală. De asemenea, sunt larg folosite, în asociaţie cu un estrogen, ca terapie substitutivă în postmenopauză şi pentru a reduce riscurile tratamentului estrogenic îndelungat. Se mai folosesc pentru tratamentul menometroragiilor funcţionale care survin mai ales la fetele tinere înaintea instalării ciclurilor ovulatorii regulate sau la femei înaintea menopauzei şi care sunt generate de hiperplazia uterină sub influenţa continuă a estrogenilor, în condiţiile insuficienţei secreţiei de progesteron.

Tratamentul progestativ urmăreşte oprirea sângerării, evitarea recurenţelor şi regularizarea ciclurilor. În endometrioze, dozele mari de progestative, administrate îndelungat, realizează frecvent atenuarea simptomelor şi permit fertilizarea în circa 50% din cazuri. În cancerul endometrial recurent sau metastatic doze mari de progestative determină ameliorarea simptomatică la jumătate din bolnave. Beneficii paliative pot fi obţinute în cancerul de sân şi în cancerul renal. Anumite progestative, administrate în primul trimestru de sarcină, pot fi utile în cazuri selecţionate de avort habitual prin deficit dovedit de progesteron.

Reacţii adverse. Rareori, greaţă, vărsături, epigastralgii, cefalee, iritabilitate, pigmentarea pielii (cloasmă), creştere ponderală, seboree, acnee, hipercolesterolemie, stări depresive, mai frecvente când se folosesc doze mari. În condiţiile folosirii sub formă de asociaţii de estroprogestative contraceptive orale, se pot produce modificări nefavorabile ale lipoproteinelor plasmatice şi creşteri ale tensiunii arteriale. Atunci când sunt utilizate singure, pentru menţinerea endometrului, pot genera sângerări uterine, neregulate, iar oprirea tratamentului este urmată de o hemoragie de privaţie. Administrarea la femeile însărcinate poate determina virilizarea fătului feminin şi malformaţii genitale la fătul masculin sau feminin. O altă contraindicaţie este insuficienţa hepatică gravă (considerând rolul ficatului în epurarea progestativelor).

Etisteronul (Pregnin[R]*)* prezintă analogul sintetic al progesteronului şi se utilizează pe cale sublingvală. Se absoarbe bine de mucoasa cavităţii bucale şi intestinului subţire. După activitate cedează progesteronului de 5-15 ori. Concentraţia maximă în plasma sanguină se constată peste 30-45 min. Durata acţiunii 12-16 ore.

Indicaţii. Dereglarea funcţiei testiculelor, insuficienţa funcţiei corpului galben. În caz de avort habitual şi în iminenţă de avort, preparatul este contraindicat.

Contraindicaţii. Afecţiuni hepatice, renale, cancerul glandei mamare, tendinţă spre trombogeneză.

Alilestrenolul (*Turinal*[R]) se absoarbe activ de mucoasa cavităţii bucale şi intestinului subţire. Concentraţia maximă în sânge se constată peste 30-45 de min. Durata acţiunii – 12-16 ore. După activitate cedează progesteronului de 5 ori.

Indicaţii. Gestagenii naturali şi sintetici se utilizează pentru profilaxia iminenţei de avort şi a avortului habitual în cazul hipofuncţiei corpului galben. Ei sunt eficienţi în tratamentul menoragiilor disfuncţionale şi, de asemenea, în cazul amenoreei primare şi secundare, endometriozei şi anexitei cronice. În calitate de preparate de substituţie, gestagenii se folosesc în perioada climacterică şi după înlăturarea chirurgicală a ovarelor.

Efecte adverse. Acţiunea nefastă a gestagenilor se manifestă prin tumefierea glandelor mamare, creşterea volumului lichidului extracelular, majorarea masei corporale şi cefalee. Dozele mari de gestageni, administrate femeilor însărcinate, pot exercita acţiune embriotoxică sau teratogenă şi să genereze simptomele virilismului.

Antiprogestativele

Antagoniştii progesteronului împiedică acţiunile hormonului la nivelul uterului, importante pentru nidare şi dezvoltarea sarcinii. Consecutiv poate fi provocat avortul.

Mifepristona. Blocarea receptorilor progesteronului are consecinţe luteolitice la 80% din femeile cărora li s-a administrat medicamentul la mijlocul fazei luteale. Acţiunea antiprogestativă poate fi utilizată pentru provocarea avortului în primul trimestru de sarcină; asocierea de prostaglandină, introdusă intravaginal în scopul înmuierii colului şi stimulării contracţiilor uterine, creşte proporţia avortului la 95%. Acest procedeu abortiv de început de sarcină este eficace şi puţin nociv. Mifepristona poate fi utilă şi pentru inducerea avortului în trimestrul II de sarcină.

Mifepristona este utilizată ca anticoncepţional, inclusiv pentru contracepţia postcoitală, dar are dezavantajul de a deregla ciclul menstrual. Alte indicaţii sunt endometrioza, leiomioamele, cancerul de sân şi alte cancere care conţin receptori pentru progesteron şi glucocorticoizi, sindromul Cushing.

Reacţiile adverse care pot fi produse de asociaţia mifepristonă-prostaglandină sunt: greaţă, vomă, dureri abdominale, ameţeli, astenie, sângerări uterine.

Hormonii androgeni

Androgenii constituie veriga principală în mecanismul funcţionării sistemului sexual la bărbaţi. La baza structurii lor se află glucidul ciclic – androstanul. Efectele specifice ale androgenilor se realizează prin interacţiunea cu citoreceptorii sensibili faţă de ei a organelor efectoare.

Clasificarea androgenilor:

1. **Naturali:** testosteron, dihidrotestosteron.
2. **Semisintetici:**
   a) *testosteronul sub formă de eteri:* acetat, propionat, fenilpropionat, enantat, decanoat, izocaproat.
   b) *pentru administrare perorală:* metiltestosteron, fluoximesteron, mesterolon.
   c) *preparate combinate:* testenat, sustanon – 250.

Steroizii hormonali androgeni sunt secretați de testicul și, în măsură mică, de ovar și de corticosuprarenală.

Testosteronul, principalul hormon androgen, se formează și este secretat de către celulele interstițiale sau celulele Leydig din testicul, pornind de la colesterol, prin intermediul progesteronului și androstendionei. Circulă legat de o globulină care leagă hormoni sexuali, de transcortină (globulina care fixează hidrocortizonul) și de o albumină. Înainte de pubertate secreția de testosteron este minimă. La femei, ovarul produce mici cantități de testosteron. În timpul sarcinii concentrația plasmatică crește progresiv ajungând, la termen, la nivelul celei de la bărbați și revenind la normal după 1-2 săptămâni de la naștere. În unele țesuturi extraglandulare, testosteronul este aromatizat, transformându-se în estradiol, proces responsabil de sinteza estrogenului la femeile în menopauză și la bărbați; de asemenea, explică unele efecte estrogenice ale testosteronului folosit ca medicament (de exemplu, ginecomastia).

În afara testosteronului, alți steroizi cu activitate androgenică, comparativ slabă, sunt androstendiona, androstandiona, androsteronul și dehidroepiandrosteronul, compuși cu structură 17-cetonică.

Steroidogeneza testiculară este sub controlul gonadotropinelor adenohipofizare. Hormonul luteinizant (LH) este în același timp stimulant al celulelor interstițiale testiculare (HSCI), crescând formarea androgenilor. Hormonul foliculostimulant (HFS) are, de asemenea, oarecare acțiune de stimulare a secreției de testosteron și favorizează acțiunea hormonului luteinizant. La rândul său, testosteronul, în cantități mari, suprimă secreția de gonadotropine.

Testosteronul și alți androgeni provoacă două categorii principale de efecte: virilizante și anabolizante.

Testosteronul, care începe să fie secretat în cantități mari la pubertate (sub influența HL), provoacă maturarea organelor genitale masculine și dezvoltarea caracterelor sexuale secundare caracteristice. Se produce creșterea organelor genitale externe și a prostatei, creșterea și distribuirea de tip masculin a părului, modificarea laringelui cu îngroșarea vocii, dezvoltarea musculaturii de tip masculin, maturarea oaselor cu creșterea în lungime, apoi închiderea epifizelor, cu oprirea creșterii. Este stimulată creșterea și activitatea secretorie a glandelor sebacee, uneori apare o acnee caracteristică. Comportamentul sexual al bărbaților, vigoarea fizică sunt, de asemenea, în legătură cu secreția androgenilor.

Efectul anabolizant este evident mai ales la nivelul mușchilor striați și al oaselor. În afara dezvoltării mușchilor în cadrul caracterelor sexuale secundare masculine, testosteronul și alți steroizi înrudiți determină mărirea masei musculare a adul-

tului. Acest efect este favorizat de exercițiul muscular intens și prelungit, așa cum a fost dovedit la atleți. Hormonul ușurează fixarea calciului în oase, probabil datorită dezvoltării matricei proteice osteoide; este posibilă și micșorarea reactivității țesutului osos la hormonul paratiroidian. Metabolic, se produce o retenție de azot, potasiu și fosfat, crește anabolismul proteic și scade catabolismul aminoacizilor.

Testosteronul și alți androgeni stimulează hematopoieza, îndeosebi eritropoieza. Efectul se datorează stimulării formării de eritropoietină. Este, de asemenea, favorizată leucopoieza și formarea trombocitelor.

Indicații:

- hipogonadismul (prepubertar, secundar);
- terapia de substituție în bolile endocrine (Addison, Ițenco-Cushing, diabetul zaharat);
- sângerări uterine funcționale la femei după 45 ani, fără tumoare;
- dereglări climacterice (când sunt contraindicați estrogenii);
- tumori maligne ale ovarelor și glandelor mamare hormono-dependente;
- osteoporoză;
- anemii aplastice, hemolitice;
- endometrioză (simptomatic);
- ca anabolizante.

Dozele mari de androgeni generează la bărbați inhibiția spermatogenezei și atrofia testiculelor, iar la femei – dereglarea ovulației, ciclului menstrual, fenomenele masculinizării. Contraindicația administrării lor prezintă cancerul prostatei.

Întrucât testosteronul se distruge rapid în tubul digestiv, el este administrat doar parenteral (subcutanat). Analogii lui sintetici, *testeronul propionat* și *metiltestosteronul*, se disting prin stabilitate mai mare. Testosteronul propionat în doze mari inhibă spermatogeneza și funcția hormonală a testiculelor, stimulează libidoul (atracția sexuală) și activitatea sexuală. Acțiunea preparatului se instalează peste 2-4 ore și se menține 2-3 zile.

Testenatul prezintă un preparat androgen cu acțiune prolongată: este eficient în decurs de 4-6 zile. *Metiltestosteronul* – analogul sintetic al testosteronului pentru administrare orală și sublingvală. Activitatea androgenă este mai slabă decât a testosteronului de 3-4 ori.

Antagoniștii androgenilor

În baza hormonilor sexuali masculini, prin transformarea structurală a moleculei lor, se obțin compuși cu proprietăți antiandrogene. Aceste substanțe medicamentoase interacționează cu androgenii la diverse etape ale metabolismului lor, inhibă activitatea enzimelor, care participă la biosinteza androgenilor, deprimă interacțiunea lor cu receptorii proteinelor citoplasmatice sau ale cromatinei nucleare.

Clasificarea antiandrogenilor:

1. *Antagoniști fiziologici:* estrogenii, progesteronul.
2. *Antagoniști competitivi cu androgenii:* ciproterona, flutamida, nilutamida, Diane-35.

3. *Antagoniști ce interferează sinteza testosteronului și altor androgeni:* finasterida, serenoa repens.

4. *Analogii hormonului eliberator al gonadotropinelor:* gozerelina, leuprolida, buserelina, nafarelina.

Mecanismul de acțiune:

- blochează prin competiție receptorii citoplasmatici ai dihidrotestosteronului;
- împiedică formarea dihidrotestosteronului datorită inhibiției 5-alfa-reductazei;
- inhibă secreția gonadotropinei cu micșorarea consecutivă a concentrației testosteronului în plasmă.

Indicații. Antiandrogenii se utilizează topic în unele forme de alopeție la bărbați și, de asemenea, pentru profilaxia și tratamentul acneei și seboreei la adolescenți. Ei sunt indicați în cazul maturării precoce și hipertrofiei benigne a prostatei. Antiandrogenii inhibă spermatogeneza și provoacă atrofia testiculelor, fapt ce argumentează utilizarea lor în calitate de preparate contraceptive pentru bărbați.

Reacții adverse:

- inhibarea spermatogenezei cu oligospermie sau azospermie (reversibile după câteva luni);
- ginecomastie;
- adinamie;
- tulburări menstruale sau amenoree la femei;
- acțiune hepatotoxică (flutamida);
- tensiune intracraniană, jenă gastrică, grețuri, cefalee, stare de deprimare, accidente tromboembolice etc. (Diane-35).

Dintre preparatele antiadrogenice cea mai mare popularitate are *ciproteronul* (androcur), care poate fi administrat oral și topic sub formă de unguent. Un alt preparat antiandrogenic contemporan este *serenoa repens* (prostessul), care, spre deosebire de ciproteron, practic este lipsit de efecte adverse. Se livrează sub formă de capsule.

Ciproterona acetat este un derivat de clormadinonă (progestativ de sinteză) cu activitate antiandrogenică marcată și proprietăți progestative; inhibă secreția de gonadotropine, cu scăderea consecutivă a nivelului plasmatic al testosteronului. Acțiunea antiandrogenică se realizează prin blocarea competitivă a receptorilor dihidrotestosteronului.

Indicații. Ciproterona este utilă la bărbați pentru combaterea deviațiilor sexuale cu hipersexualitate și a sexualității psihopatice de natură hormonală, provocând scăderea libidoului și a capacității funcționale sexuale. O altă indicație este cancerul de prostată la bolnavii la care alte medicamente s-au dovedit ineficace sau nu sunt suportate, ca și pentru a împiedica unele efecte ale analogilor antagoniști ai gonadorelinei. La femeie, ciproterona este uneori indicată pentru combaterea fenomenelor de virilizare, ca hirsutismul excesiv, alopecia androgenică, formele severe de acnee și seboree. În caz de hirsutism, creșterea părului diminuează după 4-5 luni de tratament, iar părul epilat nu mai apare. La băieți se folosește în caz de pubertate precoce

idiopatică. Împiedică dezvoltarea sexuală precoce, micşorează impulsurile sexuale şi permite dezvoltarea somatică normală.

Ca efect nedorit, ciproterona inhibă spermatogeneza, cu oligospermie, chiar azoospermie consecutive, reversibile doar după câteva luni de la sistarea tratamentului. De asemenea, uneori se dezvoltă o ginecomastie. Unii bolnavi se plâng de adinamie. La femei pot apărea tulburări menstruale sau amenoree.

Ciproterona este contraindicată la femeia însărcinată, deoarece împiedică dezvoltarea organelor genitale externe şi poate feminiza fătul masculin; din acelaşi motiv utilizarea trebuie evitată la femeile în perioada de activitate genitală.

Flutamida, o anilidă substituită, are efect antiandrogenic asemănător celui al ciproteronei. Se foloseşte în cancerul de prostată, în asociaţie cu analogi ai gonadorelinei. Administrată pe cale generală provoacă frecvent ginecomastie şi poate afecta toxic ficatul.

Finasterida împiedică formarea dihidrotestosteronului, acţionând prin inhibarea 5-α-reductazei. Este utilă pentru tratamentul medical al adenomului de prostată. Eficacitatea se evidenţiază lent - uneori după 6 luni - şi constă în micşorarea volumului prostatei şi, în oarecare măsură, ameliorarea simptomatologiei. Asocierea cu un alfa-blocant poate realiza beneficii suplimentare. Ca efecte nedorite au fost semnalate scăderea libidoului, reducerea volumului ejaculării, impotenţă, ginecomastie. Folosirea la bolnavii cu cancer de prostată trebuie evitată, deoarece medicamentul poate diminua nivelul seric al markerilor specifici. Finasterida este prezentă în spermă şi poate fi cauzată de malformaţii genitale la copiii rezultaţi din contactul sexual cu bărbaţi sub tratament; aceasta face necesară folosirea de mijloace contraceptive de către parteneră.

12.7. Contraceptivele

În anii 1955-1956 a fost stabilită capacitatea hormonilor sexuali de a inhiba fecundarea. De atunci ei au început să fie utilizaţi în calitate de *preparate contraceptive perorale*. În scopul profilaxiei sarcinii se folosesc hormoni gestageni sau androgeni în asociere cu estrogenii.

Clasificarea contraceptivelor

I. Preparate estrogen-gestagenice combinate:

1. *Monofazice*: etinilestradiol + gestagen (minulen, femulen), etinilestradiol + levonorgestrel (microginon 21, 28; minisiston, ovidon, rigevidon), etinilestradiol + noretisteron (non-ovlon), etinilestradiol + norgestrel (Lofemenal).
2. *Bifazice*: etinilestradiol + levonorgestrel (Anteovin), etinilestradiol + clormadinon (Neo-Eunormin).
3. *Trifazice*: etinilestradiol + levonorgestrel (triквilar 21, 28; trinordiol, Triregol, trisiston), etinilestradiol + noretisteron (sinfazic, trinovum).

II. Preparate ce conţin microdoze de gestageni (mini-pili): norgestrel, microlut, linestrenol (excluton).

III. Postcoitale: levonorgestrel (postinor).

IV. Preparate ce conțin progestine cu acțiune prolongată (depo-contraceptive): medroxiprogesteron (Depo-Provera).

V. Contraceptive – implante subcutanate: levonorgestrel (norplant), norgestrel (aret).

VI. Contraceptive vaginale: benzalconiu clorură (farmatex), nonoxinol (conceptrol, sterelin, patentex oval).

VII. Contraceptive intrauterine: levonorgestrel (mirena), Gine – T 380 S.

Acțiunea contraceptivă a hormonilor estrogeni și gestageni se realizează la diferite nivele. Stopând pătrunderea în sânge a releasing-factorilor și gonadotropinelor hipofizare și inhibând sistemul hipotalamo-hipofizo-ovular, contraceptivele blochează ovulația. Modificând endometriul, preparatele contraceptive creează condiții nefavorabile pentru implantarea oului fecundat. Ele modifică, de asemenea, structura epitelului vaginal și compoziția mucusului uterin. Creșterea vâscozității acestui mucus și reducerea conținutului acidului sialic în el împiedică mobilizarea și penetrarea spermatoizilor în ovul.

Mecanismul de acțiune:

- inhibiția secreției hormonului luteinizant al hipofizei ce asigură ovulația;
- la doze mari de estrogeni se micșorează secreția hormonului foliculostimulant.

Pentru preparatele de generația a II-a:

- modificarea glerei cervicale (proprietăților chimice, fizico-chimice și reologice), care asigură penetrarea normală a spermatozoizilor;
- modificarea motilității tubilor Falop;
- reducerea fazelor proliferative și secretorii.

Componentul gestagen principal al contraceptivelor gestagen- estrogenice este *levonorgestrelul*, care depășește după activitate pregninul și, acționează la nivelul receptorilor fără transformări metabolice preventive, iar componentul estrogen este etinilestradiolul – preparat estrogen foarte eficient. Se utilizează, de asemenea, și alte preparate sintetice gestagene și estrogene.

Preparatele monofazice conțin într-un comprimat cantități anumite de gestageni și estrogeni. Ele se administrează peroral în decurs de 21 zile, începând cu ziua a cincea a ciclului menstrual, apoi o întrerupere de 7 zile și utilizarea ulterioară după aceeași schemă. După suspendarea administrării comprimatelor, reacția de tip menstrual survine peste 1-4 zile. În cazul apariției hemoragiei în perioada folosirii preparatelor se face întrerupere de 7 zile, ulterior se reîncepe administrarea preparatului. Apariția hemoragiei repetate indică necesitatea investigației ginecologice. După anularea completă a preparatului în ovare se restabilește ovulația și poate surveni sarcina.

Preparatele monofazice se utilizează, de asemenea, în tratamentul endometriozei, hemoragiilor uterine disfuncționale, amenoreei, sindromului climacteric și altor boli ginecologice.

Preparatele bi – și trifazice se disting prin faptul că sunt livrate sub formă de seturi de comprimate, care conțin diferite cantități de gestageni și estrogeni și

se utilizează în concordanță cu evoluția fiziologică a ciclului menstrual. Ele conțin mai puțini hormoni, influențează într-o măsură mai mică asupra proceselor metabolice (conținutul lipidelor, coagulabilitatea sângelui), provoacă mai puține fenomene dispeptice. Modul de administrare este similar cu cel al preparatelor monofazice, cu excepția începutului administrării – din prima zi a ciclului menstrual.

Preparatele bi – și trifazice se folosesc, de asemenea, în tratamentul unor boli ginecologice: algodismenoree, oligoamenoree, pentru tratamentul de substituție în cadrul sindromului climacteric.

Preparatele cu microdoze de gestageni conțin cantități minime de gestagen, necesar pentru contracepție. Ele se utilizează în cazul când preparatele gestagen – estrogenice combinate sunt contraindicate.

Se utilizează, de asemenea, *preparate postcoitale*, care conțin progestine. Astfel de preparat este *postinorul*. Se recomandă femeilor, care au contacte sexuale rare (nu mai des de 4 ori pe lună). Administrarea preparatului (câte 1 comprimat), imediat după raportul sexual previne sarcina.

Depo-contraceptivele sunt sub formă de injecții intramusculare (medroxiprogesteronul) și implante subcutanate (levonorgestrelul). La administrarea acestor preparate deseori survin dereglări ale ciclului menstrual.

Toate preparatele contraceptive trebuie să fie administrate cu prescripție medicală și sub supravegherea strictă a medicului.

Principiile de utilizare:

- sub controlul medicului;
- a începe cu preparatul ce conține doze mici de estrogeni;
- preparatele cu predominarea estrogenilor sunt indicate femeilor cu hirsutism și acnee, iar cele cu progesteron – în sângerări abundente în timpul menstruației;
- nu se recomandă la femei după 35 ani;
- sunt relativ contraindicate femeilor cu hipertensiune arterială, prediabet și diabet, obezitate.

Reacții adverse. Riscul apariției complicațiilor tromboembolice, creșterea tensiunii arteriale, fenomene dispeptice, dereglări neuropsihice (cefalee, accese de migrenă etc.), depresie, dereglarea metabolismului glucidic și lipidic, creșterea ponderii, dereglarea funcției glandei tiroide, scăderea libidoului, reducerea lactației, apariția hemoragiilor uterine spontane, tulburarea funcției hepatice, formarea calculilor biliari și dezvoltarea icterului colestatic etc.

Contraindicații. Sarcina, tendința spre tromboembolie, dereglarea circulației arteriale și venoase, arterite, flebite; hepatite acute și cronice, ciroză hepatică; enzimopatii, tumori benigne și maligne, diabet zaharat, lactația, nevroze, psihoze, hipertensiune arterială. De administrat cu precauție în caz de epilepsie, scleroză difuză, migrenă, hiperpigmentația pielii.

Remediile contraceptive orale

Preparatul	*Estrogen*	*Doza, mg*	*Progestativ*	*Doza, mg*
		MONOFAZICE		
Cilest	etinilestradiol	0,035	norgestimat	0,25
Demulen	etinilestradiol	35	etindiol diacetat	1
Diane-35	etinilestradiol	0,035	ciproteron acetat	2
Lo-Femenal	etinilestradiol	0,03	norgestrel	0,3
Marvelon	etinilestradiol	0,03	dezogestrel	0,15
Microgynon 21, 28	etinilestradiol	0,03	levonorgestrel	0,15
Minisiston	etinilestradiol	0,03	levonorgestrel	0,15
Minulet, Femoden	etinilestradiol	0,03	gestogen	0,075
Non-Ovlon	etinilestradiol	0,05	noretisteron	1
Norethin	etinilestradiol	35	noretindron	1
Norinyl	mestranol	50	noretisteron	1
Ovidon	etinilestradiol	0,05	levonorgestrel	0,25
Rigevidon	etinilestradiol	0,03	levonorgestrel	0,15
Yermonil	etinilestradiol	0,04	linestrenol	2
Logest	etinilestradiol	0,02	gestogen	0,075
Jas	etinilestradiol	0,02	drosperidon	3
Yarina	etinilestradiol	0,03	drosperidon	3
Jeanine	etinilestradiol	0,03	dienogest	2
		BIFAZICE		
Anteovin Neo-Eunormin	etinilestradiol etinilestradiol	0,05 / 0,05 50 / 50	levonorgestrel clormadinon	0,05 / 0,125 1 / 2
		TRIFAZICE		
Tricvilar 21, 28; Trinordiol –21 Tri-Regol; Trisiston	etinilestradiol	0,03 / 0,04 / 0,03	levonorgestrel	0,05/ 0,075/ 0,125
Synphasic Trinovum	etinilestradiol etinilestradiol	0,35 / 0,35 / 0,35 0,035 / 0,035 / 0,035	noretisteron noretisteron	5 / 1 / 5 0,5 / 0,75 / 1

12.8. Anabolizantele steroidiene

Anabolizantele steroidiene au fost obținute prin modificarea structurii chimice a androgenilor cu diminuarea pronunțată a proprietăților lor hormonale și menținerea în acest mod a activității anabolizante caracteristice lor. Anabolizantele favorizează retenția azotului, sulfului și fosforului în organism, în corelație optimală pentru sinteza proteinelor, și stimulează formarea corpilor imuni. Intensificând fixarea calciului în țesutul osos, preparatele anabolizante intensifică vindecarea fracturilor.

Din această clasă fac parte următoarele preparate: *metandrostenolon (metandienonă), nandrolonă fenilpropionat (fenobolină), nandrolona decanoat (retabolil), etilestranol (silabolină), metilandrostendiol (metandriol), stanozol, metiltestosteron, oxandrolonă, oximetalonă.*

Nandrolona fenilpropionat (Fenobolin) exercită acțiune anabolizantă. Intensifică sinteza proteinelor, mărește masa mușchilor scheletici, greutatea corporală generală, mărește pofta de mâncare, amplifică procesele de regenerare. Reține azotul, fosforul și calciul în organism. După administrare parțială efectul se instalează peste 2 zile și durează 7-15 zile.

Nandrolona decanoat (Retabolil) este similar fenobolinului după mecanismul de acțiune, însă exercită acțiuni andogenică și virilizantă mai puțin pronunțate. Manifestă acțiune mai prolongată, decât fenobolinul (până la 3 săptămâni).

Metiltestosteronul este o formă orală a testosteronului, fiind cel mai toxic dintre steroizii orali. Metiltestosteronul se aromatizează aproape în întregime, având un efect rapid, imediat după administrare, efectul androgen manifestându-se după o oră de la administare.

Se folosește foarte rar de către sportivi. Este întrebuențat mai ales pentru mărirea agresivității, pentru imboldul motivațional, ceea ce permite ridicarea unor greutăți mari.

Efecte adverse. Hepatotoxicitate, acneea pe tot corpul, ginecomastia etc.

Etilestrenolul (silabolina) exercită acțiune anabolizantă îndelungată (10-14 zile). Preparatul posedă activitate androgenică moderată.

Stanozolul este un derivat de dihidrotestosteron, dar cu mult mai puține efecte secundare androgenice sau asociate cu acesta. Prezintă o tendință mare pentru a produce creșterea masei musculare, cu un efect mai minor decât metandrostenolonul.

Efectele adverse tipice pot include greață, acnee, stare de excitație sau de agresivitate crescută, frisoane, hipertensiune arterială, creșterea libidoului. În ciuda acestui fapt, este steroidul preferat al majorității atleților.

Intervalele dintre injectări vor fi mai scurte decât în cazul altor steroizi datorită faptului că substanța activă este dizolvată în apă și nu în ulei ca la majoritatea steroizilor. De aceea, injectarea cu stanozol este mai dureroasă. Preparatul nu se aromatizează în estrogeni și nu provoacă retenția de apă.

Oxandrolona este un steroid cu un component androgen foarte slab. În doze rezonabile nu are nici un efect secundar datorită faptului că inițial a fost conceput pentru femei și copii.

Oxandrolona nu contribuie la creșterea masei musculare, dar sporește considerabil efectele altor steroizi. Principalul neajuns al preparatului îl constituie prețul ridicat.

Indicațiile preparatelor anabolizante. Stări distrofice și astenice, cașexie, reconvalescență trenantă, traume grave, intervenții chirurgicale, boli infecțioase, osteopoză și boli cardiovasculare (angor pectoral, insuficiență cardiacă). În cazul tratamentului eficient cu anabolizantele steroidiene se ameliorează apetitul și starea generală a organismului, crește masa musculară și greutatea corporală, se accelerează calcificarea oaselor.

Efecte adverse. O complicație severă a farmacoterapiei cu anabolizante steroidiene este sporirea volumului lichidului extracelular, fapt ce prezintă pericol pentru bolnavii cu hipertensiune arterială și boli cardiace, hepatice. La femei sunt posibile dereglări ale ciclului menstrual și fenomene de virilism. Preparatelor anabolizante le este caracteristică hepatotoxicitatea. În cazul administrării fără prescripție medicală pot surveni dereglări de micțiune, colită cronică, diaree.

Contraindicații. La sportivi (substanțe dopante); la gravide (virilizarea fătului feminin); la femeile tinere; precum și în cancer de prostată; perioada de pubertate; afecțiunile hepatice.

Tabelul 75

Preparate hormonale

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Corticotropina *Corticotropinum*	Flacoane, 10; 20; 30; 40 UA	Intramuscular, câte 10-20 UA de 3-4 ori în zi
2.	Oxitocina *Oxytocinum*	Fiole, 1 ml (5 UA), 2 ml (10 UA)	Intravenos, câte 5 UA în 500 ml soluție 5 % glucoză. Intramuscular, câte 0,2-2 UA
3.	Demoxitocină *Demoxytocinum*	Comprimate, 50 UI	Pentru stimularea nașterii 1 comprimat intrabucal de supt 30 min
4.	Desmopressină *Desmopressinum*	Flacoane-aerosol nazal, dozat 10 mcg/doză	Intranazal, câte 1 doză pe zi.
5.	Octreoctidă *Octreoctidum*	Fiole, sol. 0,005%-1ml	Subcutanat, 0,05-0,1 mg de 2-3 ori
6.	Calcitonină *Calcitoninum*	Aerosol nazal, 200 mcg/1 doză	Pulverizare intranazală în osteoporoză
7.	Levotiroxină *Levothyroxinum*	Comprimate, 0,0001, 0,00005 g	25-100 mcg – doza inițială nictemerală; 125-200 μg – doza de întreținere
8.	Liotironină *Liothyroninum*	Comprimate, 0,00002 și 0,00005 g	Peroral, câte 1 comprimat de 3 ori pe zi
9.	Tiamazol *Thiamazolum*	Comprimate, 0,005 g	Peroral, câte 1-2 comprimate de 3-4 ori pe zi
10.	Insulină *Insulinum pro injectionibus*	Flacoane, 5 ml (40 UA) și 10 ml (80 UA)	Subcutanat, intramuscular, câte 4-10 UA
11.	Insulină zinc-suspensie *Suspensio zinc-insulinum.*	Flacoane, 5 ml (40 UA în 1 ml)	Subcutanat, intramuscular, câte 4-10 UA
12.	Glibenclamidă *Glibenclamidum*	Comprimate, 0,005 g	Peroral, câte 1-2 comprimate 1-2 ori în zi
13.	Glimeperid *Glimeperidum*	Comprimate, 0,002, 0,003, 0,004, 0,006 g	Peroral, câte 1 comprimat 1 dată pe zi
14.	Metformină *Metforminum*	Comprimate, 0,5; 0,85 g	Peroral, câte 1 g de 2-3 ori pe zi
15.	Acarboză *Acarbosum*	Comprimate, 0,05; 0,1g	Peroral, câte 0,1 g de 3 ori pe zi
16.	Dezoxicorticosteronă acetat *Desoxycorticosteroni acetas*	Comprimate pentru utilizare sublingvală a câte 0,005 g. Fiole, 1 ml soluție uleioasă 0,5 %	Intramuscular, câte 1 ml 1 dată pe zi, sublingual, câte 1 comprimat
17.	Hidrocortizon *Hydrocortisonum*	Unguent 1% în tuburi a câte 10 g	Topic, de 2-3 ori pe zi

18.	Prednisolon *Predinsolonum*	Comprimate, 0,005 g şi 0,001 g. Fiole, 1 ml (0,03 g). Picături oftalmice, 5 ml (soluţie 0,3 %). Unguent, 0,5 % - 10 şi 20 g	Peroral, câte 1-2 comprimate de 3-4 ori în zi; intramuscular, intravenos, câte 1 ml
19.	Dexametazon *Dexamithasonum*	Comprimate, 0,0005 g Fiole, 1 ml (0,004 g)	Peroral, câte 1-2 comprimate de 2-4 ori pe zi
20.	Triamcinolonă *Triamcinolonum*	Comprimate, 0,004 g	Peroral, câte 1-2 comprimate de 2-4 ori pe zi
21.	Flumetazonă pivalat *Flumethasoni pivalas*	Unguent, 0,02 % - 15 g	De aplicat topic unguent de 0,02 %
22.	Beclometazonă dipropionat *Beclometasoni dipropionas*	Aerosol pentru inhalaţii	Inhalator (1 doză – 50 µg)
23.	Etinilestradiol *Aethynilestradiolum*	Comprimate, 0,00001 şi 0,00005 g	Peroral, câte 1 comprimat de 3 ori pe zi
24.	Hexestrol *Hexestrolum*	Comprimate, 0,001g Fiole, soluţie uleioasă 0,1% şi 2 % - 1 ml	Intramuscular, câte 1 ml. Peroral, câte 1-2 comprimate de 2-3 ori pe zi
25.	Progesteron *Progesteronum*	Fiole, soluţie uleioasă de 1%; 2,5 % - 1 ml	Intramuscular, câte 1-2 ml
26.	Allilestrenol *Allylestrenolum*	Comprimate, 0,005 g	Peroral, câte 1 comprimat de 3 ori pe zi
27.	Estronă *Oestronum*	Fiole, soluţie uleioasă 0,05% şi 0,1% - 1 ml (5000 şi 10000 UA în 1 ml)	Peroral, câte 1 comprimat de 3 ori pe zi Intramuscular, câte 1 ml
28.	Testosteron propinat *Testosteroni propionas*	Fiole, soluţie uleioasă de 1 % şi 5 % -1 ml	Intramuscular, câte 1 ml
29.	Nandrolon decanoat *Nandroloni decanoas*	Fiole, soluţie uleioasă de 5 % - 1 ml	Intramuscular, câte 1 ml 1 dată în 3 săptămâni
30.	Nandrolon fenilpropionat *Nandroloni phenylpropionas*	Fiole, soluţie uleioasă de 1 % şi 2,5 % - 1 ml	Inramuscular, câte 1 ml o dată în 7-10 zile
31.	Metandrostenolon *Methandrostenolonum*	Comprimate, 0,001 şi 0,005 g	Peroral, câte 1 comprimat 1-2 ori pe zi

Capitolul XIII. VITAMINELE

Vitaminele sunt factori alimentari indispensabili de origine organică, prezenți în produsele alimentare în cantități infime, nu servesc în calitate de material plastic sau sursă de energie, dar participă la reglarea proceselor biochimice și fiziologice. Denumirea vitaminelor provine de la cuvântul latin *vita* care înseamnă viață.

Vitaminoidele sunt factori biochimici fără funcții enzimatice, incluși în trecut printre vitamine. Din acest grup fac parte bioflavonoizii (sau vitaminele P), mezoinozitolul, colina, acidul pangamic (vitamina B_{15}), acidul alfalipoic (acid tioctic), unii acizi grași nesaturați esențiali (vitamina F).

Vitaminoterapia. Se disting următoarele forme de vitaminoterapie:

1. De substituție – tratamentul hipo- și avitominozelor.

2. De adaptare – stimularea reacțiilor de acomodare a organismului uman.

3. Farmacodinamică – utilizarea preparatelor vitaminice pentru tratamentul afecțiunilor care nu se referă la hipo - sau avitaminoze.

Vitaminele se folosesc pe larg în tratamentul diverselor stări patologice. În unele cazuri ele se administrează în calitate de preparate de bază (în avitaminoze și hipoavitaminoze), în altelea constituie o parte componentă a tratamentului complex. Este important rolul vitaminelor în reducerea sau înlăturarea efectelor adverse ale unui șir de antibiotice și alte chimioterapice, în mărirea reactivității imunologice a organismului (tab. 77).

O însemnătate mare are interacțiunea lor cu hormonii, acțiunea antitoxică marcată. Vitaminele se găsesc în cantități mici în alimentele naturale, fac parte din biocatalizatori și sunt factori alimentari indispensabili corpului. Consumul unor cantități insuficiente de vitamine provoacă hipovitaminoze sau avitaminoze, boli care în cazuri grave pot produce moartea. Microflora intenstinală poate sintetiza unele vitamine în cantități mici [B_1, B_2, PP] și altele în cantități mai mari [B_6, B_{12}, K, biotină, acid lipoic, acid folic]. Administrarea abuzivă de antibiotice și sulfanilamide provoacă disbacterioză cu consecințe de hipovitaminoza K etc.

Hipovitaminozele și avitaminozele reprezintă afecțiuni determinate de lipsa sau aportul insuficient al uneia sau mai multor vitamine. Corpul uman sintetizează vitaminele în cantitate insuficientă pentru nevoile sale sau nu le poate fabrica. La o dietă normală nu este necesară suplimentarea vitaminică (tab. 76).

Există și cazuri de **hipervitaminoze**, întâlnite atunci când doze excesive de anumite vitamine sunt administrate într-un răstimp mai mult sau mai puțin îndelungat.

Tabelul 76

Cauzele hipo- și avitaminozelor

Cauzele	*Factorii incriminați*
I. Micșorarea aportului de vitamine	- nivelul scăzut de trai al populației (vit. A, B_1) - nou-născuții și sugarii aflați din primele săptămâni la alimentarea artificială (vit. C, B_6) - la sugari cu reducerea conținutului vitaminelor în laptele matern (vit. B_{12}, B_6, acid folic) - la copii cu dietă nebalansată cu predominarea hidrocarburilor, deficitul sau surplusul de proteine - limitarea durabilă a dietei în urma anorexiei, grețurilor, vomei sau durerilor cauzate de administrarea hranei, dieta iatrogenă (nejustificată)
II. Necesitate sporită la un aport obișnuit de vitamine (insuficiență relativă)	- graviditate și lactație - colita ulceroasă nespecifică, spru - febră durabilă - stări urmate de scindarea excesivă a proteinelor - tumorile
III. Dereglarea sintezei vitaminelor endogene	- disbacterioză (antibioterapia) - nou-născuții prematuri (insuficiența sintezei Vit.K) - creșterea excesivă a bacteriilor în intestin (vit. B_{12})
IV. Dereglarea farmacocineticii vitaminelor	A. Dereglarea absorbției: - gastroectomie (vit. B_{12}) - rezecția intestinului subțire, bolile pancreasului, căilor biliare, ce se manifestă prin steatoree și micșorarea absorbției vitaminelor liposolubile A, E, D, K - enteropatii, diaree cronică cu insuficiență preponderentă a vitaminelor hidrosolubile (vit. B, C) - tratamentul cu preparate ce dereglează absorbția vitaminelor (de exemplu: uleiul de vazelină (vit. A, D), anticoncepționalele orale, anticonvulsivantele (folații) B. Dereglarea distribuției: - dereglarea transportului vitaminelor în caz de hipoproteinemie (vit. A) în maladiile hepatice C. Dereglarea sau insuficiența metabolismului: - factorii genetici – enzimopatii (vit B_{12}-anemii megaloblastice la copii) - insuficiența de vârstă a sistemelor enzimatice ce transformă vitaminele în metaboliți activi. Aceasta se poate întâlni la nou-născuții, prematuri în primele luni de viață și se mai agravează prin lipsa rezervelor de vitaminele B_{12}, K, E, D, C, B_c în ficat - insuficiența sistemelor enzimatice în caz de insuficiență renală gravă, ciroză biliară primară (Vit.D), ciroză alcoolică (vit. B) - deficitul funcției de sinteze a proteinelor în ficat (vit. K) - interacțiunea cu unele medicamente ce dereglează metabolismul vitaminelor (anticoncepționale orale a vit. B_6; metotrexatul, cloridina, alcoolul, trimetoprimul – a folaților; anticonvulsivantele – a vit. D)

	D. Accelerarea eliminării vitaminelor: - în diabet (a vitaminelor hidrosolubile); În caz de asigurarea insuficientă cu vitamine organismul recurge la rezervele acestora. La epuizarea lor survin dereglări biochimice şi funcţionale şi, numai după aceasta pot apărea dereglări morfologice cu manifestări subclinice sau clinice. I. Insuficienţa subclinică (stadiile): - micşorarea concentraţiei în plasmă şi urină - micşorarea concentraţiei în ţesuturi şi celule - hipofuncţia enzimelor - defecte funcţionale manifestate în stres II. Manifestări clinice: - simptome de disfuncţii a ţesuturilor şi organelor - afecţiuni patologice ale ţesuturilor şi organelor - sindrom clinic manifest

Clasificarea vitaminelor în funcţie de solubilitate

Denumirea vitaminelor		
Alfabetică	***Raţională***	***După acţiunea specifică***
HIDROSOLUBILE		
Vitamina B_1	Tiamină	Antineurotică
Vitamina B_2	Riboflavină	Previne ariboflavinoza
Vitamina B_3 (PP)	Acid nicotinic	Antipelagrică
Vitamina B_5	Acid pantotenic	Antidermică
Vitamina B_6	Piridoxină	Participă în reglarea metabolismului proteic
Vitamina B_{12}	Cianocobalamină	Antianemică
Vitamina B_c	Acidul folic	Antianemică
Vitamina C	Acidul ascorbic	Antiscorbutică
LIPOSOLUBILE		
Vitamina A	Retinol	Antixeroftalmică
Vitamina D	Calciferoli	Antirahitică
Vitamina E	Tocoferoli	Antioxidantă, reglează fertilitatea
Vitamina K	Filochinone	Antihemoragică
VITAMINOIDE		
Vitamina B_4	Colină	Factor lipotrop
Vitamina B_8	Inozitol	Participă la reglarea metabolismului
Vitamina B_{13}	Acidul orotic	Participă la reglarea metabolismului proteic
Vitamina B_{15}	Acidul pangamic	Contribuie la asimilarea oxigenului de către ţesuturi

Vitamina H	Biotină	Antiseboreică
Vitamina H_1	Acidul paraaminobenzoic	Vitamina ce asigură pigmentarea
Vitamina P	Polifenoli (bioflavonoizi)	Reglează permeabilitatea vaselor
Vitamina U	S-metilmetionină	Factorul antiulceros
Vitamina N	Acid lipoic	Antioxidant metabolic

Clasificarea vitaminelor în funcție de specificitate:

1. Vitamine
2. Vitaminoide:
   - Vitamina B_4 – colina
   - Vitamina B_8 – inozitol
   - Vitamina B_{13} – acid orotic
   - Vitamina B_{15} – pangamat de calciu
   - Vitamina H_1 – acid paraaminobenzoic
   - Vitamina N – acid lipoic
   - Vitamina P – polifenoli
   - Vitamina U – metilmetionina

Clasificarea vitaminelor în funcție de principiul farmaceutic:

1. Monovitamine și analogii lor.
2. Monovitamine în combinație cu macroelemente:
   - Lecovit C-Ca (comprimate efervescente)
   - Taxovit – vit. C+Ca
3. Monovitamine în combinare cu substanțe biologic active:
   - Vitaspirin B_{12} (capsule, soluție injectabilă)
4. Polivitamine:
   - Vitanova (comprimate, granule)
   - Beviplex (comprimate)
   - Iunicap (comprimate)
   - Taxovit, polivitamine P (capsule)
5. Polivitamine în combinație cu microelemente:
   - Oligotal – SE (capsule)
6. Polivitamine în combinație cu macroelemente:
   - Beviplex (granule)
   - Cal-C-Vita
   - Lecovit (comprimate efervescente)
   - Picovit (drajee, sirop)
   - Solko Vitamin 15 (comprimate)
7. Polivitamine în combinație cu macro- și microelemente:
   - Vidalin – M (sirop)
   - Duovit (drajee, comprimate)
   - Multivitamin (comprimate)
   - Multifit (comprimate)
   - Oligovit (drajee)

- Iunicap M (comprimate)
- Iunicap T (comprimate)

8. Polivitamine în combinare cu macroelemente şi elemente biologic active:
   - Biovital N (soluţie pentru uz intern).

Clasificarea vitaminelor
în funcţie de efectul profilactico-curativ:

1. Vitamine ce influenţează reactivitatea organismului - reglează starea funcţională a sistemului nervos central, metabolismul şi trofica ţesuturilor: vitaminele B_1, B_2, PP, B_6, B_{12}, B_{15}, A, C.
2. Vitamine ce protejează mucoasele şi ţesuturile cutanate - reglează metabolismul şi trofica, contribuie la regenerarea mucoaselor, amplifică proprietăţile protectoare ale epiteliului: vitaminele B_2, B_3, PP, B_6, A, E, biotina (H).
3. Vitamine cu acţiune antitoxică şi antiinfecţioasă - măresc rezistenţa organismului la infecţii, stimulează sinteza de anticorpi, fagocitoza, detoxicarea toxinelor, înlătură hipoxia: vitaminele grupului B, A, C.
4. Vitamine ce influenţează hematpoieza şi coagulabilitatea sângelui: vitaminele B_6, B_{12}, B_c, C, P, K, A, PP.
5. Vitamine ce reglează văzul - adaptarea la întuneric, măresc acuitatea văzului, lărgesc câmpul culorilor: A, C, E, B_2.
6. Vitamine ce influenţează metabolismul în ţesutul osos şi dentar - contribuie la formarea matricei proteice şi depozitarea calciului în oase şi ţesuturile dure ale dinţilor: C, D, E, B_1, B_5.

Principiile de utilizare a preparatelor vitaminice

1. Cu scop profilactic:
- în aport alimentar insuficient
- sindromul de malabsorbţie.

2. Cu scop de tratament specific:
- în carenţă vitaminica stabilită în baza examinării clinice, anamnezei alimentare, cercetarea biochimică a sângelui, urinei şi ţesuturilor.

13.1. Preparatele vitaminelor hidrosolubile

Tiamina (vitamina B_1).

Farmacodinamie. În farmacodinamia tiaminei se pot evidenţia trei efecte principale.

1. **Acţiune cardiotonică**. Tiamina dilată vasele coronare (prin intermediul adenozinei), ameliorează trofica şi activitatea contracilă a miocardului.
2. **Acţiune neurotropă**. Tiamina favorizează acumularea acetilcolinei, ce determină propagarea impulsurilor nervoase. Reducerea conţinutului produselor neoxidate contribuie la abolirea sindromului algic.
3. **Acţiune hipoglicemică**. Tiamina îmbunătăţeşte utilizarea glucozei, fiind sinergică insulinei.

Mecanismul de acțiune. Tiamina intră în componența cocarboxilazei – cofactor, care reglează utilizarea glucozei, oxidarea cetoacizilor, care înlătură acidoza. Tiamina activează, de asemenea, ciclul pentozofosfat, contribuie la sinteza coenzimelor-nicotinamidice, acetilcolinei, acizilor nucleici, AMP-lui, adenozinei etc.

Indicații:

1. Hipo – și avitaminoza vitaminei B_1.
2. Boli și traume ale sistemului nervos central și periferic (polineurite, neuralgii, radiculite, traume craniocerebrale).
3. Boli cardiace (distrofia miocardului, insuficiența coronară, aritmii).
4. Diabet zaharat.
5. Ulcer gastroduodenal.

Efecte adverse:

a. Reacții alergice (prurit, urticarie, edem Quincke, accese de astm bronșic, șoc anafilactic, hemoragii intestinale).
b. În cazul administrării intravenoase rapide – colaps, inhibiția SNC și respirației.
c. Dozele mari de preparat deprimă activitatea enzimelor hepatice.

Riboflavina (vitamina B_2)

Farmacodinamie:

1. Mărește rezistența organismului față de hipoxie.
2. Amplifică creșterea și regenerarea analizatorului optic.
3. Stimulează sinteza hemoglobinei.

Mecansimul de acțiune. Fosforilându-se în țesuturi, riboflavina intră în componența enzimelor flavonice, care stimulează enzimele oxido-reductoare în organismul uman și, ca rezultat, activează respirația tisulară și procesele anabolizante (activează metabolismul proteic, glucidic, lipidic și energetic).

Indicații:

1. Hipo – și avitaminoza vitaminei B_2.
2. Afecțiuni oftalmice: conjunctivite, irite, cheratite, hemeralopie (agravarea vederii crepusculare).
3. Boli cutanate: cicatrizarea trenantă a plăgilor, ulcere, fisuri cutanate etc.
4. Boli infecțioase (în perioada reconalescenței).
5. Boala actinică.
6. Astenie.

Efecte adverse practic nu se constată.

Acidul pantotenic (vitamina B_5)

Farmacodinamie. Ameliorează propagarea sinaptică în ganglioni și sistemul nervos parasimpatic, activează funcția suprarenalelor și îmbunătățește trofica pielii.

Mecanismul de acțiune. Acidul pantotenic participă în metabolismul acizilor grași, corpurilor cetonici, sinteza corticosteroizilor, acetilcolinei, fosfolipidelor, AMP-lui.

Indicații. Nevrite și nevralgii, boli alergice, atonie intestinală.

Efecte adverse. Fenomene dispeptice.

Piridoxină clorhidrat (vitamina B_6)

Farmacodinamie:

1. Exercită acțiune inotrop pozitivă și cronotrop negativă (în special pe fundalul insuficienței cardiace).
2. Activează secreția și eliminarea bilei, intensifică gliconeogeneza, funcția de sinteză a proteinelor și detoxicantă a ficatului.
3. Stimulează leucopoieza și eritropoieza (în bolile, care afectează seria eritroblastică).
4. Micșorează conținutul colesterolului în serul sanguin.
5. Menține funcționarea proceselor biochimice și fiziologice ale sistemului nervos central și periferic, întrucât participă în reglarea metabolismului multor mediatori.

Mecanismul de acțiune. Piridoxina se fosforilează în ficat, căpătând proprietatea cofactorilor enzimelor, ce activează metabolismul aminoacizilor și proteinelor. Ea activează absorbția aminoacizilor în intestin, aminarea, pereaminarea și decarboxilarea lor, sporește sinteza acizilor nucleici și proteinelor. Piridoxial fosfatul participă în metabolismul serotoninei, acidului gamaaminobutiric, acidului glutamic, favorizează trecerea acidului linoleic în arahidonic.

Indicații. Hipo – și avitaminoza vitaminei B_6, insuficiența cardiacă cronică și miocardodistrofie, hepatite de diferită etiologie, anemie aplastică, boala actinică, tuberculoză, parkinsonism, radiculite, nevrite, ateroscleroză.

Efecte adverse. Reacții alergice.

Cianocobalamina (vitamina B_{12})

Farmacodinamie:

1. Reglează procesul de hematopoieză.
2. Contribuie la formarea celulelor epiteliale.
3. Asigură funcționarea sistemului nervos.
4. Stimulează procesele de regenerare și creștere.
5. Sporește formarea grăsimilor în organismul care crește, iar la adulți – utilizarea lor.

Mecanismul de acțiune. Cianocobalamina activează enzimele tiolice. Participă la sinteza glutationului, metioninei, colinei, mielinei, acizilor nucleici și proteinei.

Indicații. Anemia megaloblastică, bolile sistemului nervos central și periferic, afecțiuni hepatice, boala actinică, boli infecțioase, distrofie la copii, afecțiuni ale tractului gastrointestinal.

Cele mai bune surse. Vitamina B_{12} se găsește în cantități mari în: legumele verzi, germenii de grâu, orezul integral, malț, pește, ouă, lapte și ficat.

Calciul pangamat (Vitamina B_{15})

Farmacodinamie. Activează metabolismul lipidelor, mărește concentrația creatinfosfatului și glicogenului în mușchi și ficat, majorează asimilarea oxigenului de căre țesuturi și preîntâmpină fenomenele hipoxiei.

Mecanismul de acțiune. Acidul pangamic este donatorul de grupări metilice.

Indicații. Afecțiuni hepatice, afectarea distrofică a miocardului, cardiopatia ischemică, ateroscleroza, tratamentul alcoolismului.

Acidul folic (vitamina B_C)

Farmacodinamie. Asigură hematopoieza normoblastică şi activează leucopoieza. Participă la sinteza metioninei, colinei, bazelor purinice şi pirimidinice, acizilor nucleici.

Indicaţii. Diverse forme de anemii, boala actinică, sprue (*afte maligne)*, gastroenterite cronice.

Efecte adverse. Reacţii alergice.

Acidul ascorbic (vitamina C)

Farmacodinamie:

1. Activează sinteza colagenului şi procolagenului, ce asigură creşterea oaselor, formarea cartilajului şi dentinei.
2. Transformă acidul folic în tetrahidrofolic, contribuind la sinteza proteinelor şi acizilor nucleici.
3. Participă în metabolismul glucidelor (stimulează ciclul acizilor tricarbonici).
4. Ameliorează funcţia sistemului nervos simpatic, întrucât activează sinteza catecolaminelor.
5. Stimulează eritropoieza, îmbunătăţeşte absorbţia fierului.
6. Activează funcţia protectoare nespecifică a organismului (măreşte sinteza interferonului şi formarea anticorpilor, intensifică fagocitoza, migraţia şi hemotaxisul leucocitelor).
7. Contribuie la sinteza corticosteroizilor.
8. Accelerează metabolismul colesterolului.
9. Stimulează funcţia detoxicantă şi sintetică a ficatului.
10. Inhibă formarea peroxizilor şi substanţelor cancerogene.
11. În doze mari deprimă eliminarea insulinei.
12. Reduce permeabilitatea peretelui vascular.

Mecanismul de acţiune. Acidul ascorbic participă în calitate de donator al grupărilor – H^+ în cadrul reducerii substratului şi acceptorului grupărilor – H^+ în procesul oxidării lui.

Indicaţii:

1. Hipo – şi avitaminoza vitaminei C.
2. Boli ale sistemului cardiovascular.
3. Afecţiuni hepatice şi ale tractului gastrointestinal.
4. Afecţiuni renale.
5. Boala actinică.
6. Profilaxia şi tratamentul aterosclerozei.
7. Bolile căilor respiratorii.
8. Tratamentul intoxicaţiilor industriale.
9. Diateză hemoragică, capilarotoxicoză.

Efecte adverse:

1. Inhibiţia celulelor – B din glanda panreatică (în doze mari).
2. Creşterea coagulabilităţii sângelui.
3. Eroziuni ale mucoasei tubului digestiv (la administrarea dozelor mari *per os*).

4. Leucocitoză neutrofilă.
5. Scăderea numărului de eritrocite.

Acidul nicotinic (vitamina PP)

Farmacodinamie:

1. Mărește aprovizionarea miocardului cu oxigen, din contul ameliorării microcirculației, activației metabolismului energetic și glucidic.
2. Dilată vasele periferice, scade tensiunea arterială.
3. Mărește excreția bilei, sinteza proteinelor, stimulează glicogeneza, funcția detoxicantă a ficatului.
4. Activează fibrinoliza și posedă acțiune antiagregantă.
5. Exercită acțiune hipolipidemică și scade conținutul colesterolului.
6. Acțiune hipoglicemică.
7. Sporește producția de levotiroxină, stimulează eliminarea hormonilor din cortexul suprarenalelor.

Mecanismul de acțiune. În organism acidul nicotinic se transformă în nicotinamidă, care controlează verigele-cheie în procesele de respirație tisulară și în toate formele de metabolism.

Indicații. Pelagră, afecțiuni hepatice, spasmul vaselor periferice, ateroscleroză, ulcer gastroduodenal, enterite, colite, angor pectoral, profilaxia și tratamentul trombogenezei.

Efecte adverse. Hiperemia feței și părții superioare a corpului, senzație de arsură și junghi, prurit, vertij, bufeuri de căldură. În caz de supradoze – infiltrația adipoasă a ficatului.

Rutina (vitamina P, bioflavonoizi)

Farmacodinamie. Preîntâmpină fragilitatea vaselor sanguine, reduce permeabilitatea peretelui vascular și mărește rezistența organismului față de hipoxie.

Mecanismul de acțiune. Posedă acțiune antioxidantă, previne oxidarea acidului ascorbic și catecolaminelor, prelungind acțiunea lor. Reduce activitatea hialuronidazei, facilitează transformarea acidului ascorbic în dehidroascorbic.

Indicații. Diateze hemoragice și hemoragii de diversă etiologie, boala actinică, reacții alergice, boli inflamatorii ale articulațiilor.

13.2. Preparatele vitaminelor liposolubile

Retinolul acetat (vitamina A)

Farmacodinamie

1. Stimulează epitelizarea, preîntâmpină cornificarea și descuamarea celulelor epiteliale.
2. Contribuie la creșterea organismului tânăr, împiedică calcifierea epifizelor oaselor tubulare.
3. Asigură funcționarea aparatului optic îndeosebi în condițiile iluminării insuficiente.
4. Activează imunogeneza, mărește rezistența organismului față de infecții.
5. Menține funcția reproductivă.

6. Ameliorează trofica miocardului, musculaturii scheletice, ficatului, sistemului nervos.
7. Exercită acțiune antioxidantă și antisclerotică.
8. Normalizează proprietățile reologice ale sângelui.
9. Stimulează procesele oxido-reductoare în celule, amplificând proliferarea și diferențierea lor.
10. Contribuie la sinteza pigmentului vizual – rodopsinei.
11. Activează eliminarea hormonului somatotrop, hormonilor glandei tiroide și suprarenalelor.
12. Stimulează sinteza imunoglobulinelor, anticorpilor, enzimelor lizozomale.
13. Contrubuie la depunerea glicogenului în mușchi, cord și ficat.
14. Reglează metabolismul fosfolipidelor, sinteza ARN, ADN, proteinelor, enzimelor.

Indicații:

1. Hipo – și avitaminoza vitaminei A.
2. În oftalmologie – în cheratite, xeroftalmii, hemeralopii.
3. În maladiile cutanate – cheratoze, eczeme, combustii, plăgi, degerături.
4. În tratamentul complex al rahitismului.
5. Hipotrofie.
6. Boli bronhopulmonare cronice.
7. Afecțiuni hepatice, gastrice și intestinale cronice.
8. Pentru profilaxia colelitiazei și nefrolitiazei.
9. În stomatologie – gingivite, stomatite, profilaxia cariei dentare.
10. Stimularea imunității.
11. În tratamentul complex al bolilor infecțioase.

Ergocalciferolul (vitamina D)

Farmacodinamie. Ergocalciferolul normalizează metabolismul calciului și fosforului în organism.

Mecanismul de acțiune:

1. Stimulează absorbția activă a calciului din lumenul intestinal în sânge împotriva gradientului de concentrație, asigură trecerea calciului din sânge în țesutul osos.
2. Favorizează formarea proteinelor stromei seriei medulare endocondriale osoase.
3. Activează fosfataza alcalină din rinichi, contribuie la reabsorbția ionilor de calciu și fosfor.

Indicații:

1. Hipo – și avitaminoza vitaminei D.
2. Profilaxia și tratamentul rahitismului.
3. Tratamentul fracturilor (pentru accelerarea consolidării calosului osos).
4. Osteoporoză și osteomalație.
5. Caries dentar.
6. Boli cutanate.

Efecte adverse. În cazul administrării îndelungate poate surveni hipervita-

minoza D acută și cronică. Simptomele supradozării cronice a vitaminei D sunt: slăbiciune, creșterea temperaturii corpului, apatie, somnolență, anorexie, dispepsie, dureri abdominale, tulburări dispeptice, creșterea tensiunii arteriale, insuficiență cardiacă, calcifierea organelor parenchimatoase, demineralizarea oaselor.

Tratamentul hipervitaminozei D. Suspendarea ergocalciferolului. Administrarea preparatelor cu acțiune antioxidantă (*tocoferol acetat, acid ascorbic, retinol acetat*), preparatelor ce accelerează biotransformarea vitaminei D (*Fenobarbital*[R]), care înlătură acidoza (*hidrocarbonat de sodiu*), preparatelor ce conțin ioni de potasiu și magneziu („*Asparcam*"), glucocorticoizilor și preparatelor, care preîntâmpină demineralizarea oaselor (*Calcitrină*[R]).

O activitate vitaminică D și A marcată posedă untura de pește. În cazul utilizării ei este minimă iminența dezvoltării hipervitaminozei D și A.

Preparatele vitaminice ale vitaminei D_3 sunt *Videina*[R] și *Colecalciferolul*[R].

Cele mai bune surse

Vegetale: germenii de grâu, uleiurile vegetale.

Animale: ficat, lapte integral, gălbenuș de ou, pește, polen.

Tocoferolul acetat (vitamina E)

Farmacodinamie:

1. Reglează metabolismul proteic și lipidic.
2. Exercită acțiune membranoprotectoare.
3. Menține funcția reproductivă.
4. Activează eritropoieza și ameliorează proprietățile reologice ale sângelui.
5. Previne afectarea aterosclerotică a peretelui vascular.
6. Exercită acțiune cardiotonică (ameliorează oxigenarea și contractilitatea miocardului, preîntâmpină dezvoltarea proceselor distrofice în miocard).

Mecanismul de acțiune:

1. Tocoferolul prezintă antioxidant natural activ, previne oxidarea peroxidică a acizilor grași nesaturați, a lipidelor, proteinelor și acizilor nucleici.
2. Preparatul mărește activitatea creatinfosfochinazei, Na^+,K^+-ATP-azei, citocrom- C-oxidazei, stimulează sinteza ubichinonului ce contribuie la îmbunătățirea respirației tisulare.
3. Favorizează formarea hemului, mărește sinteza nucleotidelor, hormonilor (gonadotrofinei din hipofiză și placentă) și enzimelor.
4. Tocoferolul inhibă agregarea plachetară.
5. Contribuie la sinteza surfactantului în pulmoni.

Indicații:

1. În practica obstetrico-ginecologică în cazul iminenței de avort, gestoză la gravide, sterilitate, dereglarea ciclului menstrual.
2. În dereglarea funcției glandelor sexuale la bărbați.
3. În terapia complexă și pentru profilaxia aterosclerozei.
4. În tratamentul cardiopatiei ischemice și a insuficienței cardiace cronice.
5. În tromboflebite și endarterite.
6. În tratamentul distrofiei musculare.
7. În tratamentul complex al anemiilor.

8. În bolile cutanate și ale țesutului conjunctiv.
9. În tratamentul bolii actinice și intoxicației cronice.
10. În tratamentul complex al paradontozei.
11. În calitate de adaptogen în practica gerontologică.
12. Tratamentul hipervitaminozei D.

Efecte adverse. În cazul supradozării tocoferolului survine dereglarea funcției hepatice.

Menadiona (Vicasol) (preparatul liposolubil al vitaminei K)

Farmacodinamie. Accelerează procesul de coagulare a sângelui și formarea cheagului de sânge.

Mecanismul de acțiune

1. Stimulează sinteza protrombinei și proconvertinei în ficat.
2. Activează formarea ATP – ului, creantinfosfatului și altor enzime.

Indicații

1. Hemoragie și diateză hemoragică.
2. Afecțiuni hepatice (hepatite, ciroză).
3. La pregătirea pentru intervenție chirurgicală și în perioada postperatorie.
4. Hemoragii uterine.
5. În cazul supradozării anticoagulantelor cu acțiune indirectă.

Efecte adverse. În cazul supradozării vicasolului apare riscul trombogenezei.

Substanțele vitaminoide nu au toate însușirile caracteristice vitaminelor. Până în prezent nu este determinată influența lor în organismul omului, dar este bine cunoscut că participă în procesele metabolice și se găsesc numai în produsele alimentare.

Acidul orotic, acidul pangamic, vitamina U, inozita, colina au proprietăți lipotrope. *Acidul paraaminobenzoic* acționează ca antitireotoxic. *Vitamina P (bioflavonoizii, rutina)* normalizează permeabilitatea vaselor și rezistența lor. În lipsa vitaminei P apar hemoragii prin slăbirea pereților capilarelor, slăbiciune generală, dureri în membrele inferioare la mers. Sunt bogate în vitamina P fructele, coacaza, ardeiul dulce, varza, măceșul ș.a. Celelalte vitaminoide se întâlnesc în drojdiile alimentare și de bere, unele produse de origine vegetală și animală.

Tabelul 77

Preparatele vitaminice

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
	Preparatele vitaminelor hidrosolubile		
1.	Tiamina clorid *Thamini chloridum*	Comprimate, 0,002; 0,005 g. Fiole, sol. 2,5% și 5% - 1 ml	Peroral, subcutanat, intramuscular, câte 0,002 – 0,05 g pe zi
2.	Riboflavina *Riboflavinum*	Comprimate, 0,002; 0,005; 0,01 g. Picături oftalmice, sol. 0,01% - 10 ml	Peroral, câte 0,0025 – 0,01g pe zi
3.	Piridoxină clorhidrat *Piridoxini hydrochloridum*	Pulbere. Comprimate, 0,002; 0,005; 0,01g. Fiole, sol. 1% și 5% - 1ml	Peroral, subcutanat, intramuscular, câte 0,002 – 0,05g pe zi

4.	Acidul nicotinic *Acidum nicotinicum*	Pulbere. Comprimate, 0,005. Fiole, sol. 1% - 1 ml	Peroral, subcutanat, intramuscular, câte 0,002 – 0,05g pe zi
5.	Nicotinamida *Nicotinamidum*	Pulbere. Comprimate, 0,005; 0,015; 0,025 g. Fiole, sol. 1%; 2,5% - 1 ml	Peroral, subcutanat, intramuscular, intravenos, câte 0,025g 1-2 ori pe zi
6.	Cianocobalomina *Cyanocobala-minum*	Fiole, sol. 0,003%; 0,01%; 0,02%; 0,05% - 1 ml.	Subcutanat, intramuscular, câte 100-400 μg în nictemer, peste o zi sau 1 dată pe săptămână
7.	Acidul folic *Acidum folicum*	Pulbere. Comprimate, 0,001 g	Peroral, câte 0,001 – 0,005g pe zi
8.	Acidul ascorbic *Acidul ascorbicum*	Pulbere. Comprimate, 0,05; 0,1 g. Drajee, 0,05g. Fiole, sol. 5% şi 10% - 1 ml	Peroral, subcutanat, intramuscular, intavenos, câte 0,07 – 0,5 g pe zi
9.	Rutină *Rutinum*	Pulbere. Comprimate, 0,02 g	Peroral, câte 0,02-0,05 g de 3 ori pe zi
10.	Calciu pantotenat *Calcii pantothenas*	Pulbere. Comprimate, 0,1g. Fiole, sol. 20% - 2 ml	Peroral, subcutanat, intramuscular, intravenos, câte 0,4 – 0,8 g pe zi
11.	Calciu pangamat *Calcii pangamas*	Comprimate, 0,05 g.	Peroral, câte 0,05 g de 4 ori pe zi
12.	Galascorbină *Galascorbinum*	Pulbere. Comprimate, 0,5 g. *Soluţie 1 % pentru garguiment şi spălături*	Peroral, câte 0,5 g de 4 ori pe zi
13.	„Ascorutin" *„Ascorutinum"*	№ 50	Peroral, câte 1 comprimat de 3 ori pe zi
Preparatele vitaminelor liposolubile			
1.	Retinol acetat *Retinoli acetas*	Comprimate, 33000 MU (0,0135 g). Drajee, 3300 MU (0,001 g). Flacoane, soluţie uleioasă 3,44% (1 ml – 100000 MU), 6,88% (1 ml – 200000 MU), 8,6 % (1 ml – 250000 MU) câte 10 ml. Capsule, sol. uleioasă 0,86% (5000 MU), 5,68% (33000 MU), câte 0,2 ml	Peroral, câte 5000 MU (doză profilactică), 33000 – 100000 MU (doză curativă)

2.	Ergocalciferol *Ergocalciferolum*	Drajee, 500 MU. Flacoane, 0,0625% (1 ml – 25000 MU), 0,125% (1 ml – 50000 MU) soluție uleioasă, 0,5% sol. alcoolică (1 ml – 200000 MU) câte 10 ml	Peroral, câte 500-1000 MU (doză profilactică pe zi); 10000 – 15000 (doză curativă) pe zi; la o cură – de la 500000 – 800000 MU în tratamentul rahitismului
3.	Tocoferol acetat *Tocoferoli acetas*	Capsule, soluție uleioasă 50% - 0,1 și 0,2 ml. Flacoane, soluție uleioasă 5%; 10%; 30% - 10; 20; 25; 50 ml; fiole, soluție uleioasă 5%; 10%; 30% - 1 ml	Peroral, subcutanat, intramuscular, câte 0,05 – 0,3 g pe zi
4.	Vicasol *Vicasolum*	Comprimate, 0,015 g. Fiole, soluție uleioasă 1% - 1 ml	Peroral, câte 0,03 g. Intramuscular, câte 0,01 – 0,015 g pe zi

Capitolul XIV. ENZIMELE ȘI ANTIENZIMELE

Preparatele enzimatice sunt substanțele medicamentoase ce conțin enzime. Enzimele sunt proteine macromoleculare termolabile, care îndeplinesc în organism rolul catalizatorilor biologici în reacțiile metabolice.

Ele sunt indicate în tratamentul afecțiunilor însoțite de procese supurativo-necrotice, în caz de tromboze și tromboembolii, dereglări ale proceselor de digestie ș. a. Preparatele enzimatice pot fi utilizate și în tratamentul bolilor oncologice.

Concomitent crește numărul de medicamente, acțiunea cărora este legată de inhibiția enzimelor proteolitice, fibrinolitice, colinesterazice etc. Astfel de preparate sunt denumite ***antienzime***.

CLASIFICAREA PREPARATELOR ENZIMATICE (tab. 78)

Preparate enzimatice proteolitice

- Tripsină
- Chimopsină
- Chimotripsină
- Colagenază
- Ribonuclează
- Dexoribonuclează
- Terilitină

I. Preparate enzimatice fibrinolitice

- Fibrinolizină
- Urochinază
- Streptokinază
- Nasaruplază
- Anistreplază
- Alteplază

II. Preparate enzimatice ce ameliorează digestia

- Pepsină
- Pancreatină
- Panzinorm
- Acidin-pepsină
- Triferment
- Somilază
- Abomină
- Festal
- Digestal

III. Preparate enzimatice cu proprietăți antibacteriene

- Bactisubtil

IV. Preparate enzimatice cu diverse acțiuni

- Hialuronidază
- Lidază
- L-asparaginază
- Ronidază
- Lecozim
- Penicilinază
- Citocrom C

Enzimele proteolitice

Tripsina cristalică – scindează legăturile peptidice din molecula proteică, descompune produsele degradării proteinelor. În țesutul viu se conțin inhibitorii tripsinei. În cazul administrării intramusculare efectul se instalează peste 25-30 de min.

Indicații. Boli inflamatorii ale căilor respiratorii (în calitate de mucolitic), tromboflebită, osteomielită, haimorită, otită, combustii, escare.

Contraindicații. Decompensarea activității cardiace, emfizem pulmonar, distrofie și ciroză hepatică. De evitat administrarea intravenoasă a preparatului.

Efecte adverse. Dureri în cazul administrării intramusculare, hiperemie, reacții alergice, tahicardie.

Ribonucleaza este capabilă de a depolimeriza ARN-ul până la nucleotide acidosolubile. Preparatul provoacă liza puroiului, mucusului, sputei vâscoase și dense; exercită, de asemenea, efect antiinflamator.

Utilizările terapeutice, contraindicațiile și reacțiile adverse sunt similare tripsinei. În afară de aceasta, preparatul se utilizează în tratamentul encefalitei acariene și meningitei virale.

Dezoxiribonucleaza depolimerizează ADN-ul cu formarea dezoxiribonucleotidelor. Preparatul este capabil să inhibe dezvoltarea virusurilor herpesului, adenovirusurilor și altor virusuri, ce conțin ADN. Provoacă, de asemenea, depolimerizarea și lichefierea puroiului.

Indicații. Cheratite herpetice, cheratite și conjunctivite adenovirale, inflamație catarală a căilor respiratorii superioare de etiologie adenovirală, în calitate de preparat mucolitic în tratamentul bolilor bronho-pulmonare.

Efecte adverse. Reacții alergice.

Preparate enzimatice care ameliorează procesele digestive

Pepsina este un preparat care conține enzimă proteolitică, obținută din mucoasa gastrică a porcinelor și posedă capacitatea de a scinda proteinele până la polipeptide.

Indicații. Tratamentul de substituție în caz de ahilie, gastrite hipo- și anacide, dispepsii.

Pancreatina este un preparat enzimatic obținut din pancreasul animalelor. Conține tripsină și amilază. Contribuie la digestia glucidelor, proteinelor și lipidelor.

Indicații. Tratamentul de substituție, ahilie, insuficiența funcției pancreasului, gastrite anacide, dispepsie, enterocolită.

Efecte adverse. Acutizarea gutei.

Mezimul forte conține pancreatină porcină cu activitate lipolitică, proteolitică și amilolitică.

Indicații. Insuficiența digestivă în afecțiunile pancreatice, mucoviscidoză, pancreatită cronică, dispepsii, dereglarea regimului alimentar.

Contraindicații. Hipersensibilitate la preparat, pancreatită acută, acutizarea pancreatitei cronice.

Efecte adverse. Reacții alergice.

Panzinormul forte este un preparat enzimatic complex, care conține extractul mucoasei gastrice a animalelor, extract din bilă, pancreatină, aminoacizi. Se livrează sub formă de drajeuri. Stratul extern, ce se dizolvă în stomac, conține extractul mucoasei gastrice și aminoacizi. Nucleul acidorezistent, ce se dizolvă în intestin, include pancreatină și extract din bilă.

Preparatul ameliorează digestia proteinelor, glucidelor și lipidelor. Extractul din bilă acționează coleretic, accelerează digestia grăsimilor, stimulează eliminarea lipazei din pancreas. Aminoacizii intensifică eliminarea sucului gastric, enzimelor intestinale și pancreatice.

Indicații. Tulburări digestive de orice proveniență, starea după rezecția de stomac și intestine, insuficiență pancreatică, hepatite, colecistite, pregătirea intestinului pentru examenul radiologic, prevenirea tulburărilor digestive după mese abundente.

Festalul este un preparat complex, care conține componentele principale ale pancreasului și bilei. Preparatul induce scindarea celulozei – componentul de bază al membranelor vegetale, fapt ce ameliorează procesele digestive, reduce fermentația și formarea gazelor intestinale.

Utilizările terapeutice sunt similare cu cele ale panzinormului.

Bactisubtilul conține spori de *Bactilus streps* IP-5832 35 mg (109 spori). Sporii de *Bactilus* sunt acidorezistenți. În intestin sporii se transformă în forma vegetativă. Aceste bacterii (absente în flora intestinală normală, însă apropiate de *Bacilus cereus* și *Bacilus subtilis*) elimină enzime, care scindează glucidele, lipidele și proteinele. În intestin se formează un mediu acid care stopează procesele de putrefacție. Sinteza vitaminelor grupului B este stimulată, de asemenea, și absorbția vitaminelor E și K. Stimulează procesele reparative din intestin, reduce flatulența, normalizează microflora intestinală, manifestă efect bactericid față de *Proteus* spp., *Escherichia coli*, stafilococii patogeni. Are acțiune imunomodulatoare, stimulează imunitatea celulară, manifestă efecte antioxidante.

Indicații. Diareea acută și cronică de diversă geneză, îndeosebi la copii (la schimbarea regimului alimentar, afecțiuni digestive, inclusiv de ordin alergic), disbacterioza intestinală (în special în tratamentul cu antibiotice cu spectru larg), enteritele, enterocolitele, profilaxia și tratamentul disfuncțiilor intestinale provocate de chimio- sau radioterapie, diareea infecțioasă (adjuvant).

Preparate enzimatice diverse

Lidaza. În componența preparatului intră hialuronidaza, care depolimerizează acidul hialuronic, reducându-i vâscozitatea, mărește permeabilitatea țesuturilor. Totodată, e necesar de luat în considerare, că acțiunea preparatului este reversibilă.

Indicații. Contracturi ale articulațiilor, cicatrice după combustii și intervenții chirurgicale, hematome.

Contraindicații. Tumori maligne, tuberculoză.

Efecte adverse. Reacții alergice.

Citocromul C este o enzimă, care participă în procesele de respirație tisulară.

Fierul, din componența enzimei, trece reversibil din formă oxidată în redusă. Din aceste considerente, preparatul intensifică procesele oxidative. Citocromul C se referă la preparatele antihipoxice.

Indicații. Pentru ameliorarea respirației tisulare în asfixia nou-născuților, stări astmatice, pneumonie cronică, insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică, hepatite, intoxicații și alte stări patologice, însoțite de dereglarea proceselor oxidative în organism.

Preparatele antienzimatice sunt substanțele medicamentoase, utilizate în scopul inhibiției activității enzimelor.

CLASIFICAREA PREPARATELOR UTILIZATE CA ANTIENZIME (tab. 78)

I. Inhibitorii enzimelor proteolitice
- Aprotinină

II. Inhibitorii fibrinolizei
- Acidul aminocapronic
- Acidul aminobenzoic
- Acidul tranexamic
- Aprotinina

III. Inhibitorii enzimelor din diferite grupe
- Anticolinesterazicele (neostigmina etc.)
- Inhibitorii MAO (moclobemidă etc.)
- Inhibitorii carboanhidrazei (acetazolamidă etc.)
- Inhibitorii enzimei de conversie (captopril etc.)
- Inhibitorii fosfodiesterazei (papaverina etc.)
- Inhibitorii ciclooxigenazei (diclofenac etc.)
- Inhibitorii nitroxid sintetazei (derivații izotioureici)
- Inhibitorii xantinoxidazei (alopurinol etc.)
- Inhibitorii acetaldehiddehidrogenazei (disulfiram etc.)

Aprotinina (contrical, gordox) este un preparat antienzimatic, care este capabilă să inhibe activitatea tripsinei, chimotripsinei, calicreinei, plasminei și altor proteaze. Activitatea se exprimă în unități de acțiune antitripsinice (UA).

Indicații. Pancreatită acută, recidivele pancreatitei cronice, în combinație cu heparina în perioada acută a infarctului miocardic.

Efecte adverse. Reacții alergice.

Contraindicații. De administrat cu precauție persoanelor cu antecedente alergice.

Tabelul 78

Preparate enzimatice și antienzimatice

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Pancreatină *Pancreatinum*	Comprimate, 0,5 g	Peroral, câte 0,5-1 g
2.	Festal *Festal*	Drajeuri nr. 50	Peroral, câte 1-2-3 drajeuri în timpul sau imediat după luarea mesei

Continuare tabelul 78

3.	Tripsină cristalică *Tripsinum crystallisatum*	Fiole, 0,005; 0,01 g Flacoane, 0,005; 0,01 g (se dizolvă înainte de administrare)	Inhalator şi intramuscular, câte 0,005-0,01 g
4.	Lidaza *Lydasum*	Flacoane, 0,1 g (64 UC)	Pentru administrarea sub ţesutul cicatriceal dizolvând preventiv cu 2 ml soluţie 0,5% de procaină
5.	Aprotinina *Aprotininum*	Flacoane, 10000, 30000, 50000 UA (se dizolvă înainte de utilizare) Fiole, 10 ml (100000 UA)	Intravenos, câte 10000-20000 UA (se administrează lent)

Capitolul XV. ANTIINFLAMATOARELE

Inflamația este un proces patologic, care participă în patogenia multiplelor boli (traumatice, chirurgicale, infecțioase ș.a.) și apare ca răspuns la acțiunea diverșilor factori nocivi. Sub influența ultimilor în țesuturi se produce formarea, eliminarea și activizarea așa-numitor mediatori ai inflamației, adică a substanțelor biologic active, care generează simptome ale inflamației locale (tisulare) și generale (sistemice).

Cei mai activi mediatori ai inflamației sunt bradichinina (substanță de structură polipeptidică) și icosanoizii (inclusiv și prostaglandinele), de asemenea, aminele biogene (histamina, serotonina) și alte substanțe.

Preparatele antiinflamatoare se împart în două grupe – antiinflamatoare steroidiene și nesteroidiene (tab. 80).

CLASIFICAREA PREPARATELOR ANTIINFLAMATORII

I. Antiinflamatoarele steroidiene

Glucocorticoizii: hidrocortizon, triamcinalonă, prednison, prednisolon, metilprednisolon, dexametasonă, betametasonă, parametason, flumetazonă, beclometazonă.

II. Antiinflamatoarele nesteroidiene

A. Neselective (ciclooxigenaza-1+ciclooxigenaza-2):

Analgezice nenarcotice (nestupifiante):

1. ***Salicilații:*** acid acetilsalicilic, acelizină, acetilsalicilat de lizină, salicilat de sodiu, salicilat de metil, diflunisal, salicilamidă, benorilat.

2. ***Acizii fenilacetici:*** aceclofenac, diclofenac.

3. ***Acizii indolacetici și analogii lor:*** indometacină, sulindac, ketorolac, tolmetină, etodolac.

4. ***Acizii arilpropionici:*** ibuprofen, naproxen, ketoprofen, dexketoprofen, fenoprofen, carprofen, flurbiprofen, acid tiaprofenic, dexalgina.

5. ***Fenamații:*** acid flufenamic, acid mefenamic, acid meclofenamic, acid niflumic, acid tolfenamic.

6. ***Oxicamii:*** piroxicam.

7. ***Derivații de pirazolonă și pirazolidină:*** aminofenazonă, oxifenbutazonă, propifenazonă, fenilbutazonă, fenazonă, kebuzonă, clofezonă, azapropazonă.

8. ***Acizii arilacetici:*** nabumetonă, lonazolac.

9. ***Acizi izonicotinici:*** amizon.

Derivații paraaminofenolului: fenacetină, paracetamol.

B. Selective (ciclooxigenaza-2):

- **Blocante selective:**

- **Oxicami:** meloxicam, tenoxicam, lornoxicam.
- **Derivații sulfonamidelor:** nimesulid.
- **Blocante specifice (COX1B1):**
- **Coxibe:** celecoxib, rofecoxib, parecoxib, etoricoxib.

III. Antiinflamatoarele cu acțiune specifică (preparatele antiinflamatoare de bază, cu acțiune lentă)

- ***Compușii de aur:*** aurotiomalat de sodiu, aurotiosulfat de sodiu, aurotioglucoză, auranofin, aurotioprol.
- ***Derivații 4-aminochinolinici:*** clorochină, hidroxiclorochină.
- ***Derivați tiolici:*** penicilamină.
- ***Sulfopreparate:*** sulfasalazină, sulfapiridazină.
- ***Citotoxicele:*** metotrexat, azatioprină, ciclofosfamidă, clorambucil etc.

15.1. Antiinflamatoarele steroidiene

Preparatele antiinflamatoare steroidiene prezintă substanțe medicamentoase, care posedă proprietăți antiinflamatoare și imunosupresive exprimate și, în acest context, exercită efect multilateral asupra proceselor imunopatologice în diverse maladii.

Clasificarea glucocorticoizilor după durata acțiunii:

1. Cu durată mică de acțiune: hidrocortizon, cortizon.

2. Cu durată medie de acțiune: prednisolon, metilprednisolon, triamcinolon.

3. Cu durată mare de acțiune: dexametazonă, betametazonă, parametazonă.

Steroizii cu durată mică de acțiune sunt activi 6-12 ore, iar cei cu durată medie și mare – în decurs de 12-36 și 36-54 ore corespunzător.

Reprezentantul principal al glucocorticoizilor sau corticosteroizilor în organism este hidrocortizonul. Produsul metabolismului acestuia – cortizonul – este primul glucocorticoid sintetizat, care a devenit baza inițială pentru sinteza multor derivați.

Glucocorticoizii se absorb bine, astfel mai frecvent sunt utilizați pe cale perorală, deși multe preparate se livrează sub formă de fiole pentru administrare parenterală (inclusiv intraarticulară). Pentru ameliorarea solubilității în apă, glucocorticoizii se administrează sub formă de săruri ale acizilor fosforic, succinic și acetic. Fosfații și hemosuccinații sunt absorbiți rapid, iar acetații lent. În sânge corticosteroizii circulă în stare liberă. În țesuturile organismului ei sunt metabolizați rapid și sub formă de compuși cu acidul glucuronic și sulfuric se elimină preponderent pe cale renală.

Mecanismul acțiunii antiinflamatoare a glucocorticoizilor

1. Glucocorticoizii inhibă formarea mediatorilor inflamației – prostaglandinelor, leucotrienelor, histaminei, serotoninei, chininelor.

2. Reduce sensibilitatea receptorilor tisulari față de mediatorii inflamației.

3. Blochează dilatarea capilarelor, adghezia, migrația leucocitelor (acțiune antiproliferativă). Glucocorticoizii blochează activizarea sistemului complementului, coagulabilității sângelui și sistemului plasmin – fibrinolizină; reduc capacitatea fibroblaștilor de a prolifera (deprimă faza productivă a inflamației).

4. Stabilizează membrana lizozomilor şi eliminarea enzimelor lizozomale cu activitate proliferativă (suprimă faza alternativă a inflamaţiei).

Cele mai eficiente preparate glucocorticoide, în concordanţă cu intensitatea efectului curativ şi a toleranţei, prezintă *prednisolonul* şi *prednisonul*.

Triamcinolonul (*Policortolon*[R]), deşi reţine într-o măsură mică sodiul şi apa în organism, provoacă la un şir de bolnavi reducerea greutăţii corpului, slăbiciune, atrofie musculară, mai frecvent apar ulcere gastroduodenale şi sindrom vasomotor cu bufeuri de căldură. Din aceste considerente, preparatul este nepotrivit pentru utilizare îndelungată.

Dexametazona poate contribui la retenţia excesivă a lichidului în organism cu dezvoltarea insuficienţei circulatorii.

Cortisonul actualmente practic nu se utilizează din cauza eficienţei mici şi intoleranţei preparatului de către bolnavi.

Metoda principală de tratament cu glucocorticoizi prezintă administrarea perorală a preparatelor.

La administrarea intramusculară şi intravenoasă glucocorticoizili manifestă o acţiune de durată mai scurtă şi deseori insuficientă pentru realizarea tratamentului îndelungat. Unica modalitate de utilizare a glucocorticoizilor este administrarea la începutul curei de tratament a dozelor mari de hormoni (în dependenţă de activitatea bolii date), cu reducerea lor treptată.

Indicaţii. Colagenoze, reumatism, artrită reumatoidă (poliartrită infecţioasă nespecifică), astm bronşic, leucemie acută, mononucleoză infecţioasă, neurodermite, eczemă şi alte boli dermatologice, afecţiuni alergice şi autoimune diverse. Glucocorticoizii se întrebuinţează, de asemenea, pentru profilaxia şi tratamentul şocului (posttraumatic, anafilactic, toxic, cardiogen ş. a.).

Efecte adverse. Glucocorticoizii în majoritatea cazurilor prezintă remedii curative destul de preţioase. Este necesar, însă, de a lua în consideraţie efectele adverse pe care le generează, inclusiv sindromul Iţenco-Cusching (retenţia sodiului şi apei cu apariţia edemelor, amplificarea eliminării potasiului, creşterea tensiunii arteriale), hiperglicemie (diabet sterodian), intensificarea eliminării calciului şi osteoporoză, încetinirea proceselor de regenerare, acutizarea ulcerului gastroduodenal, diminuarea rezistenţei faţă de infecţii, tendinţă spre trombogeneză, apariţia acneei, obezitate, dereglarea ciclului menstrual. Sunt posibile, de asemenea, tulburări nervoase şi psihice: insomnie, excitaţie (uneori cu psihoze), convulsii epileptiforme, euforie.

La administrarea îndelungată a glucocorticoizilor este posibilă inhibiţia funcţiei suprarenalelor cu suprimarea sintezei hormonilor, nu este exclusă atrofia suprarenalelor.

Anularea bruscă a glucocorticoizilor poate cauza sindromul de anulare (insuficienţa acută a cortexului suprarenalelor sau acutizarea procesului inflamator). Pentru profilaxia sindromului de anulare este necesar de finalizat tratamentul cu reducerea treptată a dozelor. În decurs de 3-4 zile până la anularea preparatului se indică doze mici de corticotropină (10-20 UA în zi) pentru stimularea funcţiei suprarenalelor. În cazul selecţiei adecvate a dozelor, supravegherii minuţioase a curei de tratament, efectele adverse pot fi evitate.

15.2. Antiinflamatoarele nesteroidiene

Preparatele antiinflamatoare nesteroidiene nu posedă activitate hormonală precumcorticosteroizii. Medicamentelor din această clasă le sunt caracteristice un şir de particularităţi clinice:

1. Acţiune antiinflamatoare nespecifică, adică influenţă universală deprimantă asupra procesului inflamator, indiferent de particularităţile lui etiologice şi nozologice.
2. Asocierea efectelor antiinflamator, analgezic şi antipiretic.
3. Toleranţă relativ bună datorită eliminării lor rapide din organism.
4. Inhibarea agregătii plachetare.

Clasificarea antiinflamatoarelor nesteroidiene:

A. În funcţie de suportare:

- ***I grupă: bine suportate*** – brufenul, naproxenul, piroxicamul;
- ***a II-a grupă: suportate potrivit*** – diclofenacul, clinorilul, acidul mefenamic, indometacina.
- ***a III-a grupă: rău suportate*** – acidul acetilsalicilic, fenilbutazona.

B. În funcţie de durata acţiunii:

1. **Preparatele cu $T^{0,5}$ de scurtă durată (2-5 ore)** – acidul acetilsalicilic, indometacina, ibuprofenul, diclofenacul, metamizolul. Doza pentru 24 de ore se subdivizează în 4 prize cu interval egal de administrare.
2. **Preparatele cu $T^{0,5}$ de durată medie (8-12 ore)** – naproxenul, diflunisalul, acidul flufenamic, acidul mefenamic. Se administrează în 2-3 prize.
3. **Preparatele cu $T^{0,5}$ mai mare de 35 de ore** – fenilbutazona, piroxicamul, clinorilul. Dozele de susţinere 1-2 prize.

Activitatea remediilor antiinflamatorii nesteroidiene

Piroxicam > Diclofenac = Indometacină > Clinoril = Fenilbutazona > Naproxen > Brufen = Acid mefenamic şi flufenamic > Acid acetilsalicilic

Mecanismul acţiunii antiinflamatoarelor nesteroidiene

1. Reducerea permeabilităţii capilarelor ceea ce contribuie la limitarea manifestărilor exsudative ale procesului inflamator.
2. Stabilizarea lizozomilor, ceea ce împiedică eliminarea în citoplasmă şi spaţiul extracelular a hidrolazelor lizozomale, capabile să exercite acţiune nocivă asupra diverselor componente tisulare.
3. Inhibiţia elaborării fosfaţilor macroergici (în primul rând ATP) în procesele de fosforilare oxidativă şi glicolitică. Inflamaţia este foarte sensibilă faţă de carenţa de energie. Ca rezultat al diminuării producţiei de ATP se poate inhiba procesul inflamator.
4. Inhibiţia sintezei şi inactivarea mediatorilor inflamaţiei (prostaglandinelor, histaminei, serotoninei etc.).
5. Modificarea substratului inflamator, ceea ce împiedică reacţionarea lor cu factorii nocivi.

6. Acțiunea citostatică, care contribuie la inhibiția fazei proliferative a inflamației și la micșorarea procesului antiinflamator sclerotic, întrucât colagenul este proteina principală a țesuturilor sclerotice (este de proveniență celulară).

Asocierea efectelor antiinflamator, analgezic și antipiretic practic la toate antiinflamatoarele nesteroidiene nu se poate considera ocazională. Un șir de mediatori ai inflamației (bradichinina, prostaglandinele) provoacă senzația de durere și febră. De aceea, inhibând mediatorii nominalizați, preparatele antiinflamatoare exercită efect analgezic și antipiretic. Un rol anumit joacă, de asemenea, blocarea de către preparatele enumerate a receptorilor nociceptivi (algici) periferici.

Farmacocinetica fiecăruia din antiinflamatoarele nesteroidiene are particularitățile sale, determinate de proprietățile caracteristice preparatului, funcția organelor metabolizante și excretorii. Antiinflamatoarele nesteroidiene în administrarea perorală sunt bine absorbite, se metabolizează și se elimină din organism pe cale renală. Cu scop antiinflamator ele se indică în doze mai mari, decât cu cel analgezic. Nu s-a stabilit încă corelația precisă între concentrația antiinflamatoarelor în sânge, lichidul sinovial și gradul eficienței lor antiinflamatoare. Nu se recomandă în scop antiinflamator de combinat diverse preparate din acest grup, întrucât ele nu potențează efectele între ele (tab. 79).

Tabelul 79

Efectele farmacodinamice ale antiinflamatoarelor nesteroidiene și aspectele lor clinice ***(după V.Stroescu)***

Efecte utile terapeutic	*Efecte utile terapeutic sau nedorite (în funcție de situația clinică)*	*Efecte nedorite*
• Efect antiinflamator – antireumatic • Efect analgezic • Efect antipiretic • Efect de protejare față de arsurile solare sau prin raze ultraviolete • Efect antidiareic (în diareea prin iradiere sau holeră)	• Efect antiagregant plachetar (util pentru profilaxia trombozei arteriale; poate fi cauză de sângerări) • Inhibarea motilității uterine (utilă în dismenoree și pentru împiedicarea nașterii premature; poate prelungi travaliul) • Închiderea canalului arterial (efect util la copii cu persistența canalului Batalov; la sfârșitul gravidității poate favoriza închiderea prematură a canalului) • Scăderea secreției de renină și aldosteron (utilă în sindromul Bartter; poate fi cauzată de hiporeninemie și hipoaldosteronism).	• Gastrită difuză, eroziuni superficiale, ulcer • Retenție hidrosalină • Hiperkaliemie • Nefrită interstițială, necroză papilară • Micșorarea fertilității la bărbați • Reacții anafilactoide

Indicații terapeutice:

- Artrită reumatoidă.
- Reumatism, inclusiv și nearticular.
- Osteoartrită.
- Osteoartroză deformantă.
- Colagenoze.
- Spondilită anchilozantă.
- Lumbago.
- Afecțiuni inflamatorii ale nervilor periferici.
- Afecțiuni periarticulare acute (bursite, tendinite, sinovite etc.).
- Afecțiuni inflamatorii ale țesutului conjunctiv, mușchilor.
- Sindromul algic de intensitate moderată (cefalee, dureri dentare, artralgii, mialgii, neuralgii, dismenoree).
- Sindromul algic și inflamator în infecții, după intervenții chirurgicale și traume.
- Dismenoree primară.
- Gută.
- Stări febrile.
- Profilaxia trombozelor.
- Elecția preparatelor se face ținând cont de diagnostic, potența antiinflamatoare, analgezică, antifebrilă și toxicitatea preparatelor.

Efecte adverse

Acțiune ulcerogenă, efect hepatotoxic (hiperbilirubinemie), complicații hematologice (agranulocitoză, trombocitopenie), reacții cutanate (erupții polimorfe), complicații autoimune.

Contraindicații:

- Ulcerul gastric sau duodenal în evoluție.
- Hipersensibilitate și alergie specifică la preparatele antiinflamatoare nesteroidiene.
- Hemopatii și diateze hemoragice.
- Insuficiența renală gravă.
- În timpul sarcinii și la copii (fenilbutazona, indometacina, inclusiv la vârstnici).
- Prudență la administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene în antecedente ulceroase, hemoragii digestive în antecedente, boli renale preexistente, cardiopatii decompensate, la asmatici, insuficiență hepatică, renală, tulburări psihice, epilepsie, parkinsonism.

Pentru prevenția și reducerea manifestărilor dispeptice, antiinflamatoarele nesteroidiene se recomandă de administrat după luarea mesei.

I. Reprezentanții de bază ai inhibitoarelor neselective ale ciclooxigenazei

Salicilații. Acidul salicilic se aplică topic în calitate de remediu antiseptic, revulsiv, iritant și keratolitic. Salicilații manifestă efect antiinflamator, antipiretic și analgezic.

Acidul acetilsalicilic

Se absoarbe bine pe cale perorală, majoritar la nivelul stomacului și duodenului superior. Se absoarbe bine chiar și de pe tegumente. Timpul de înjumătățire al acidului acetilsalicilic până la salicilat este foarte scurt. Salicilatul este în continuare biotransformat în ficat. Metabolitul salicilat este legat de proteinele plasmatice intr-un procent înalt: 80-95%. Eliminarea se face pe cale renală (filtrare glomerulară și secreție tubulară activă), sub formă de metaboliți.

Efecte:

- Analgezic moderat (mecanism central talamic și periferic de inhibare a biointezei de PGE_1, ce contribuie la durerea din inflamație prin sensibilizarea terminațiilor nervoase aferente, la acțiunea algogenă a histaminei și bradichininei);
- antipiretic moderat (mecanism hipotalamic);
- antiinflamator, antireumatic puternic;
- antiagregant plachetar, în doze mici (inhibarea biosintezei plachetare de TXA_2, proagregant, prin acetilarea ireversibilă a ciclooxigenazei constitutive tip COX-1);
- uricozuric, prin inhibarea reabsorbției tubulare active a acidului uric;
- hipocolesterolemiant;
- hipoglicemiant.

Doze:

- 50-100 mg - antiagregant plachetar
- 500 mg-1 g de 3 ori pe zi - analgezic și antipiretic
- 2-3 g de 3 ori pe zi - antiinflamator, antireumatic.

Indicații:

- algii moderate (nevralgii, mialgii, artralgii, cefalee etc.);
- febră de etiologie diversă (procese inflamatorii, infecții microbiene și virale acute);
- afecțiuni reumatismale inflamatorii;
- afecțiuni tromboembolice (tromboze arteriale, profilaxia infarctului miocardic).

Efecte adverse

Aparat digestiv:

- efect ulcerigen: prin hipersecreție gastrică acidă; scăderea cantității de mucus protector (mecanism de inhibare a biosintezei de PgI_2 și respectiv PGE_2 citoprotectoare); - microhemoragii gastrice (la 1-3 g /zi).

Sânge:

- hipocoagulare (antiagregant la doze mici și hipoprotrombinizant la doze mari), cu favorizarea microhemoragiilor și anemiei;
- hiperagregare plachetară la doze mari antiinflamatoare (inhibarea biosintezei de PGI_2 antiagregante), cu favorizarea accidentelor trombotice.

Aparat respirator:

- bronhoconstricție, cu agravarea astmului bronșic (mecanism de inhibare a biosintezei de PGE_2 bronhodilatatoare).

Aparat renal:

- reducerea filtrării glomerulare (inhibarea biosintezei de PGE_2 vasodilatatoare) şi retenţie hidrosalină.

SNC şi analizatori:

- euforie;
- tulburări de echilibru şi euforie;
- acufene.

Reacţii alergice:

- erupţii cutanate, purpură, porfirie;
- edem angioneurotic şi laringean;
- şoc anafilactic.

Sindrom Reye (hepatită fulminantă şi edem cerebral) frecvent fatal, este precipitat la copii sub 4 ani, trataţi cu acid acetilsalicilic ca antipiretic în infecţii virale (gripă, varicelă, hepatită).

Contraindicaţii. Ulcer gastroduodenal, astm bronşic, diateză hemoragică, sarcină (întârzie travaliul, sângerare postpartum), alergie la salicilaţi, înaintea unei intervenţii chirurgicale (cu minim o săptamână înaintea intervenţiei).

Diflunisalul este un derivat fluorurat al acidului salicilic. Exercită efect antiinflamator, analgezic, slab antipiretic.

Benorilatul este esterul acetilsalicilic al paracetamolului. Reacţiile adverse sunt asemănătoare celor produse de acidul acetilsalicilic, dar riscul sângerărilor este mai scăzut.

Metilsalicilatul este utilizat doar local datorită efectului revulsiv (produce hipertermie).

Fenilbutazona (Butadion) posedă activitate antiinflamatoare şi analgezică exprimată.

Indometacina, comparativ cu preparatele din alte grupe, exercită cel mai marcat efect antiinflamator, analgezic şi antipiretic. Totodată, efectele adverse numeroase şi severe, pe care le generează, reduc utilizarea vastă a preparatului.

Efecte adverse. Tulburări digestive, ulcer, tratamentul îndelungat poate duce la tulburări de vedere prin formarea de depozite corneene, ducând la lezarea retinei. Poate produce cefalee (efect secundar central nervos); la bătrâni ameţeli, confuzie, erupţii cutanate.

Contraindicaţii. La persoanele hipersensibile, boală ulceroasă, prudenţă la bătrâni, parkinsonieni, epileptici.

Sulindacul este un prodrog al indometacinei. Exercită acţiune uşor mai slabă ca indometacina, dar de durată mai mare. Se administrează o dată pe zi. Nu se utilizează la copii.

Tolmetina are proprietăţi antiinflamatoare, analgezice şi antipiretice (cu o potenţă mi mare decât a acidului acetilsalicilic, dar ceva mai mică decât a fenilbutazolei şi indometacinei). Efectul este rapid şi de scurtă durată.

Lanazolacul este un antiinflamator şi un analgezic.

Alclofenacul posedă eficacitate clinică comparabilă cu a indometacinei.

Ibuprofenul şi *naproxenul* exercită efect analgezic, antiinflamator şi antipiretic

suficient. În plus, sunt mai bine tolerate în administrarea perorală, comparativ cu salicilații. Naproxenul exercită acțiune mai îndelungată și se administrează doar de 2 ori în nictimer.

Ketoprofenul are efecte antiinflamatoare și antipiretice marcate, comparabile cu ale indometacinei. Inhibă atât ciclooxigenaza cât și lipooxigenaza.

Indicații. Poliartrita reumatoidă, spondilita anchilopoetică, episoade inflamatoare acute ale artrozelor, discopatii, reumatism extraarticular, artrite acute.

Fenoprofenul are proprietăți antireumatice asemănătoare ketoprofenului.

Diclofenacul sodic (Voltaren®, Ortofen®) după potența acțiunii antiinflamatoare depășește alte antiinflamatoare nesteroidiene. Este unul dintre cele mai active AINS cu tolerabilitate clinică deosebită. Se absoarbe repede și complet, dar are biodisponibilitate doar de 52 % datorită primului pasaj hepatic. Manifestă acțiune antiinflamatoare activă față de fenomenele exsudative și granulomatoase.

Indicații. Poliartrită reumatoidă, spondilită anchilopoetică, artroze, reumatism extraarticular, crize de gută, stări inflamatorii dureroase postoperatorii și posttraumatice, dureri după extracții dentare, inflamații dureroase în sfera genitală.

Efecte adverse. Sângerări degestive minore, ocazional erupții cutanate, uneori tulburări gastrointestinale (greață, diaree, dureri epigastrice), posibile reacții anafilactoide.

Aceclofenacul exercită acțiune antiinflamatoare, analgezică și antipiretică cauzată de inhibarea neselectivă a COX1 și COX2, care reglează sinteza prostaglandinelor.

Acidul mefenamic inhibă inflamația, posedă efect analgezic (mai exprimat în cadrul inflamației), contribuie la sinteza interferonului.

Acidul flufenamic suferă o absorbție lentă în tractul gastrointestinal, se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, este în majoritate metabolizat. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 9 ore. Este antiinflamator și antipiretic cu potență mare, analgezic slab.

Indicații. Afecțiuni reumatoide inflamatorii sau degenerative, tromboflebite superficiale.

Reacțiile adverse interesează sub 10% din bolnavi și sunt rareori severe.

Acidul meclofenamic este utilizat în poliartrită reumatoidă și în artroză (osteoartrită).

Acidul niflumic se utilizează în: afecțiuni reumatice, gută, dureri traumatice, afecțiuni inflamatorii în sfera ORL și ginecologie, tromboflebite.

Piroxicamul posedă proprietăți antiinflamatoare similare altor substanțe cu acțiune inhibitoare neselectivă asupra ciclooxigenazei. Se absoarbe bine la administrarea perorală. Acționează timp îndelungat (perioada de înjumătățire constituie 30-85 de ore).

Tenoxicamul oral se absoarbe complet, se leagă în proporție de 99% de proteinele plasmatice. Este metabolizat aproape în totalitate, timpul mediu de înjumătățire fiind de 72 de ore. Inhibă ciclooxigenaza și formarea de oxigen activ în focarul inflamator.

Indicații. Afecțiuni reumatice articulare și extraarticulare, gută.

Amizonul – derivatul acidului izonicotinic, cu acțiune antiinflamatoare, analgezică și antipiretică în asociere cu efectul interferonogen imunomodulator.

II. Antiinflamatoarele – inhibitoare selective ale ciclooxigenazei – 2 (COX-2)

Există a două izoforme ale ciclooxigenazei – de tip 1 și de tip 2.

- **COX-1 constitutivă.**
- **COX-2 constitutivă și inductibilă.**

COX-1 este izoforma constitutivă, prezentă în toate țesuturile și care intervine în biosinteza de prostaglandine cu roluri fiziologice benefice, de protecție.

Astfel sunt:

- PGI_2 - antitrombogenă, antiaterosclerotică, citoprotectoare.
- PGE_2 - bronhodilatatoare, citoprotectoare gastrică, natriuretică.

Inhibarea COX-1 reprezintă un mecanism generator de efecte secundare nedorite. COX-2 este izoformă constitutivă numai în unele țesuturi (plămâni, rinichi, măduva spinării). Este însă și inductibilă în toate țesuturile, în prezența unor stimuli externi proinflamatori (microorganisme, citochine și leziuni tisulare).

COX-2 inductibilă este implicată în biosinteza de prostaglandine cu rol inflamator și hiperalgic, atât la nivel periferic, cât și la nivel medular. Astfel sunt PgF1α, PgE1.

Inhibarea COX-2 reprezintă mecanismul acțiunii antiinflamatoare a analgezicelor antipiretice și a AINS.

Ciclooxigenaza–1 se formează în condiții obișnuite în vasele sanguine, stomac, rinichi și alte țesuturi. Ea catalizează sinteza prostaglandinelor necesare pentru menținerea microcirculației, integrității mucoasei gastrointestinale, participă în multiplicarea fiziologică a celulelor, producția de mucus.

Ciclooxigenaza–2 nu se formează în condiții fiziologice, dar este indusă de procesul inflamator. Efectul antiinflamator al majorității preparatelor nesteroidiene este determinat de inhibiția COX-2, iar efectele adverse (ulcerogen) sun cauzate de deprimarea COX-1. Efectul analgetic al inhibitoarelor COX-2 se manifestă în ampla măsură doar pe fondalul proceselor inflamatoare.

Mecanismul acțiunii al inhibitoarelor COX-2, în raport cu cel al preparatelor steroidiene este prezentat în figura 12.

Meloxicamul prezintă preparatul din grupul oxicamilor de ultima generație. Comparativ altor antiinflamatoare nesteroidiene, manifestă efect antiinflamator durabil (se administrează 1 dată în zi) în prezența unei incidențe minime a efectelor adverse.

Meloxicamul inhibă puțin selectiv COX-2. Nu interferă (sau inteferă puțin în funcție de doză) cu agregarea plachetară.

Indicații. Artroză (osteoartrită), artrită reumatoidă, spondilită anchilopoetică.

Reacții adverse. Diaree, dispepsie, greață, efect protrombotic.

Nabumetona este un inhibitor selectiv de COX-2.

Indicații. Artroză (osteoartrită), artrită reumatoidă.

Etodolacul este mai selectiv, indicele de inhibare COX-2:COX-1 fiind de 10:1.

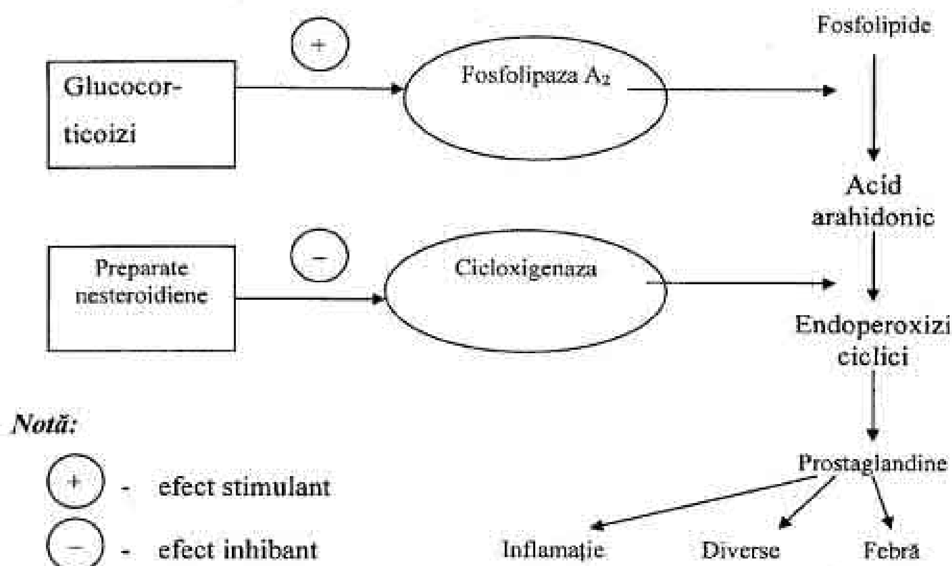


Fig. 12. *Influența preparatelor antiinflamatoare asupra biosintezei prostaglandinelor (D.A.Harkevici, 2002)*

Nimesulidul (Mesulid) manifestă efect antiinflamator, analgezic și antipiretic. Concomitent cu blocarea sintezei prostaglandinelor, inhibă formarea radicalilor liberi. Nu influențează hemostaza și fagocitoza. În organism se transformă în hidroxinimesulid, care posedă proprietăți farmacologice active.

Efectele adverse apar rar, sunt neînsemnate și nu necesită întreruperea tratamentului.

Blocante COX-2 selective

Se vor lua precauții speciale în prescrierea blocantelor selective de COX-2 în cazul bolnavilor cu afecțiuni cardiovasculare în antecedente.

Rofecoxibul a fost retras de către firma producătoare din cauza numeroaselor efecte secundare cardiovasculare.

Celecoxib. Alimentele bogate în lipide îi întârzie absorbția. La femeile trecute de 65 ani realizează concentrații plasmatice duble, la fel și în cazul insuficienței hepatice. Se utilizează în boală artrozică, artrita reumatoidă, ca analgezic în dureri de intensitate moderat severă, dismenoree primară.

Parecoxib. După administrare injectabilă este rapid hidrolizat enzimatic la nivelul ficatului, formânduse *valdecoxib* cu acțiune farmacodinamică. Se utilizează în dureri postoperatorii (tratament scurt).

Antiinflamatoarele de bază

Preparatele cu acțiune lentă, de bază, sunt diverse, heterogene după structura chimică și mecanismul de acțiune. Se utilizează în tratamentul de durată al poliartritei reumatoide și al altor afecțiuni inflamatorii ale țesutului conjunctiv. După eficacitate, pe I-ul loc se clasează compușii de aur și preparatele imunodepresive, însă

ţinând cont de potenţialul oncogen al imunodepresivelor, atitudinea faţă de aceste preparate este rezervată. Pe locul II sunt clasate sulfamidele (sulfasalazina, salazopiridazina) şi penicilamina, suportată ca regulă mai rău.

Compuşii de aur

Mecanismul de acţiune. Inhibă activitatea fagocitară şi migrarea macrofagelor, leucocitelor şi sinovicitelor în zonele inflamate, împiedicând captarea de către aceste celule a antigenului extern. Deprimă procesul imun prin inhibarea transformării, proliferării şi funcţiei limfocitelor B şi T prin inhibarea complementului. Inhibă eliberarea de PgE_2 din sinovicite şi de leucotriene B_4 şi C_4 din leucocitele polimorfonucleare, inhibă activitatea enzimelor lizozomale, modifică colagenul prin creşterea numărului de legături încrucişate.

Farmacocinetica. Compuşii de aur (aurotiomalatul de sodiu, aurotioglucoza) ating concentraţii maxime în plasmă peste 2-6 ore după administrarea i/m. Se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de aproximativ 95%. Se concentrează în membranele sinoviale, dar nimeresc şi în ficat, rinichi, ganglioni limfatici, măduva osoasă. Pe parcursul unei săptămâni se elimină 40% din preparat (2/3 cu urina, 1/3 cu fecalele). Peste o lună după administrarea a 50 mg de preparat se elimină 75-80%. După administrarea orală, auranofilul se absoarbe în proporţie de 25%.

Indicaţii:

- Poliartrita reumatoidă progresivă cu manifestări de inflamaţie şi leziuni erozive în articulaţii.
- Poliartrita reumatoidă, forma articulară cu semne de sinovită activă.
- Poliartrita reumatoidă, forma viscerală, progresivă cu noduli subcutanaţi şi sindromul Felty.
- Sunt comunicări despre eficacitatea compuşilor aurului în poliartrita reumatoidă juvenilă şi în artrită psoriatică, iar a auronafinului – în lupusul eritematos discoid.

Efecte adverse. Pruritul şi erupţiile cutanate, stomatita, conjuctivita, proteinuria, dereglări hematopoetice: trombocitopenie, pancitopenie, anemie aplastică, tulburări gastrointestinale: enterocolite în asociere cu greţuri, vomă, diaree, dureri abdominale.

Contraindicaţii:

- afectiuni parenchimatoase hepatice;
- afectiuni grave renale şi insuficienţa renală cronică;
- dereglări ale hematopoiezei;
- diabet zaharat;
- valvulopatii cardiace decompensate;
- tuberculoză miliară şi fibroza cavernoasă a plămânilor;
- caşexie.

Derivaţii 4-aminochinolinici

Mecanismul de acţiune. Posedă acţiune imunodepresivă moderată. Împiedică reacţia T-limfocitelor la mitogene, deprimă hemotaxisul leucocitelor. Inhibând eliminarea interleichinei-1 din monocite, limitează eliminarea PgE_2 şi colagenazei din

celulele sinoviale. Inhibă sinteza acizilor nucleici, stabilizează membranale lizozomale, curăță radicalii liberi, de asemenea, împiedică replicarea virusurilor.

Farmacocinetica. Se absorb bine în tubul digestiv, atingând concentrații maxime în plasmă peste 2-6 ore. La administrare zilnică nivelul plasmatic treptat crește. Clorochina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 61%. Se distribuie larg în organism, cantități considerabile se depun în țesuturi. Trece bariera placentară. Se metabolizează parțial prin N-demetilare. Se elimină cu urina, 61% sub forma neschimbată. $T^{1/2}$ în plasmă este aproximativ de 41 ore.

Indicații. Lupusul eritematos discoid, lupusul eritematos diseminat, poliartrita reumatoidă, reumatismul palindronic, spoldiloartropatiile seronegative, dermatomiozita juvenilă, fasciita eozinofilică, fotodermatoze.

Efecte adverse. Inapetență, greață, diaree, meteorism, amețeli, insomnie, cefalee, diminuarea auzului, leucopenie, trombocitopenie, anemie hemolitică, erupții cutanate, retinopatie toxică etc.

Contraindicații. Nefropatie gravă și insuficiență renală cronică, citopenii grave, afecțiuni hepatice parenchimatoase, porfiria, afecțiuni ale nervului optic și ale retinei, afecțiuni cardiace cu dereglări de ritm.

Penicilamina

Mecanismul de acțiune. Interacționează cu receptorii de pe membranele limfocitelor, influențează sistemul de imunitate, intervine în sinteza de ADN, colagen și mucopolizaharide. Rupe punțile disulfidice ale macroglobulinelor, diminuând titrul factorului reumatoid. Posedă și proprietați chelatoare, se complexează cu metalele grele (mercur, plumb), favorizează eliminarea excesului de cupru din organism în boala Wilson, micșorează cantitatea de cistină în urină, împiedicând formarea ei.

Farmacocinetica. Penicilamina la administrare orală se absoarbe aproximativ în proporție de 50%. Se leagă de albumina din plasmă în proporție de 80%. În ficat se metabolizează cu formarea a doi metaboliți neactivi. Se elimină prin urină, în parte sub formă neschimbată, la început repede, apoi lent. Pe parcursul a 24 de ore se elimină în jurul la 60% de preparat.

Indicații. Poliartrita reumatoidă activă, unele forme de poliartrită reumatoidă juvenilă, reumatismul, unele forme de sclerodermie.

Efecte adverse. Dereglări ale hematopoiezei, sindrom autoimun, alveolită fibrozantă, sindromul nefrotic cu proteinurie, grețuri, inapetență, dermatită, stomatită.

Contraindicații. Dereglări hematopoietice, nefropatie gravă și insuficiență renală cronică, miastenie gravă, astmul bronșic.

Sulfasalazina este un antiinflamator intestinal și antireumatic. Bacteriile din colon transformă sulfasalazina în sulfapiridină și acid 5-aminosalicilic. Sulfapiridina scade inflamația sistemică, iar acidul 5-aminosalicilic – inflamația colonului.

Indicații. Poliartrită reumatoidă, spondiloartrita anchilozantă, artritele reactive asociate, inclusiv sindromul Reiter asociat cu infecția HIV (SIDA), artrita psoriatică.

Efecte adverse. Eruptii, dificultăți de respirație sau de înghițire, tumefierea pleoapelor, a feței sau a oricărei părți a corpului, febră sau frisoane neexplicate, tuse,

oboseală explicabilă, paloare, dureri abdominale intense, icter, echimoze, tulburări ale funcțiilor sistemului nervos central (vertij, acufene, dificultăți în coordonarea mișcărilor, convulsii, insomnie și halucinații). Reacțiile adverse relativ frecvente sunt tulburările gastrointestinale (în special greață, vărsături și anorexie) și cefaleea.

Contraindicații. Porfirie, deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază.

Infliximab este un anticorp monoclonal împotriva TNFα. Se utilizează în tratamentul bolilor autoimune. Se leagă de TNF-α și inhibă activitatea biologică a acestuia.

Indicații. Psoriazis, boala Crohn, spondilită anchilopoietică, artrită reumatoidă și colită ulcerativă.

Poate produce: infecții virale, micotice, boli de colagen, anemie, depresie, confuzie, agitație, amnezie, apatie, somnolență, cefalee, amețeli.

Tabelul 80

Preparate antiinflamatoare

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Hidrocortizon *Hydrocortisonum*	Suspnensie, 2,5% în flacoane, de 5 ml; unguent în tuburi câte 10 g	În cavitatea articulației, unguent de 1-2,5% topic
2.	Prednisolon *Prednisolonum*	Comprimate, 0,001 și 0,005g; fiole, sol. 3%-1ml; unguent, 0,5%-5 g; flacoane, sol. 0,5% - 5 ml	Peroral, de 4 ori pe zi; intravenos, intramuscular; topic; picături oftalmice
3.	Metilprednisolon *Metylprednisolonum*	Comprimate, 0,004, 0,008g	Câte 1 comprimat de 1-2 ori pe zi.
4.	Triamcinolon *Triamcinolonum*	Comprimate, 0,001 și 0,004 g; Unguent, 0,1%-15 g;	Peroral, de 4 ori pe zi; Topic
5.	Dexametason *Dexamethasonum*	Comprimate, 0,0005 g; Flacoane, sol. 0,4% - 5 ml; Flacoane, sol. 0,1% - 5 ml	Peroral, câte 1-2 comprimate; pentru inhalații; picături oftalmice
6.	Acid acetilsalicilic *Acidul Acetylsalicylicum*	Pulbere; Comprimate, 0,25 și 0,5 g	Peroral, câte 0,5 g de 3-6 ori pe zi după luarea mesei
7.	Indometacină *Indometacinum*	Capsule, drajee, 0,025 g; supozitoare rectale, 0,05g	Peroral, câte 0,025 g de 2-4 ori pe zi
8.	Ibuprofen *Ibuprofenum*	Drajee, 0,2 g	Peroral, câte 0,2-0,4 g de 3-4 ori pe zi după luarea mesei
9.	Aceclofenac *Aceclophenacum*	Comprimate, 0,1 g	Câte 1 comprimat de 2 ori pe zi

Continuare tabelul 80

10.	Acid mefenamic *Acidum mefenamicum*	Comprimate, 0,25 şi 0,5 g	Peroral, câte 1 comprimat de 3-4 ori pe zi după luarea mesei
11.	Meloxicam *Meloxicanum*	Comprimate, 0,0075 şi 0,015g	Câte 1-2 comprimate de 1-2 ori pe zi
12.	Nimesulid *Nimesulidum*	Comprimate, 0,05, 0,1g	Câte 1 comprimat de 2 ori pe zi
13.	Celecoxib *Celecoxibum*	Comprimate, 0,1, 0,2 g	Câte 1-2 comprimate de 2 ori pe zi, 4 comprimate – 1 dată pe zi
14.	Amizon *Amizonum*	Comprimate, 0,25, 0,5 g	Câte 1 comprimat de 2-3 ori pe zi

Capitolul XVI. IMUNOFARMACOLOGIE

16.1. Antialergicele

Preparatele antialergice sunt substanțele medicamentoase care preîntâmpină sau atenuează reacțiile alergice, inducând hiposensibilizarea.

Creșterea incidenței afecțiunilor alergice (după datele OMS – 40% din populația globului pământesc) centrează atenția medicilor de toate specialitățile.

Bolile alergice apar în urma hipersensibilității față de diverse substanțe cu proprietăți antigenice, care induce în organism un răspuns imun de tip umoral sau celular. În majoritatea cazurilor, originea antigenului rămâne neelucidată. Din aceste considerente, tratamentul stărilor alergice se realizează prin metoda hiposensibilizării nespecifice, adică cu ajutorul substanțelor medicamentoase care exercită influență nespecifică (ce nu depinde de originea antigenului) asupra proceselor alergice.

Se disting trei stadii în dezvoltarea reacțiilor alergice:

1. Etapa imunologică (formarea anticorpilor).
2. Eliberarea mediatorilor alergiei.
3. Reacția organelor și sistemelor la acești mediatori.

Obiectivul acțiunii farmacologice prezintă toate stadiile patogenetice ale reacției alergice. Substanțele medicamentoase se diferențiază una de alta după mecanismul acțiunii antialergice și corespunzător după principiile utilizării în diverse stări patologice (tab. 81).

CLASIFICAȚIA PREPARATELOR ANTIALERGICE

I. PREPARATE UTILIZATE ÎN REACȚIILE ADVERSE DE TIP IMEDIAT

A. Remedii ce inhibă eliberarea mediatorilor alergiei (din mastocite și bazofile):

1. *Glucocorticoizii:* hidrocortizon, beclometazonă, cortizon, budesonid, prednisolon, flunisolid, prednison, fluticasonă, metilprednisolon, flucortolon, triamcinalonă, fluocinolonă, dexametazonă, momentasonă, betametazonă etc.
2. *Inhibitorii degranulării mastocitelor:* cromoglicat de sodiu, nedocromil, ketotifen.

B. Antagoniștii competitivi ai mediatorilor alergiei:

1. *H_1-antihistaminicele:* difenhidramină, clemastină, prometazină, azelastină, cloropiramină, astemizol etc.
2. *M-colinoblocantele:* atropină, platifilină, oxitropiu, ipratropiu.

C. Antagoniștii funcționali ai mediatorilor alergiei:

1. α, β și β-adrenomimeticele: epinefrină, fenoterol, efedrină, hexoprenalină, orciprenalină, formoterol, isoprenalină, salmeterol, salbutamol, clenbuterol, terbutalină.
2. Metilxantinele: aminofilină, teofilină.
3. Spasmoliticele miotrope: atropină, scopolamină, papaverină, drotaverină
4. Glucocorticoizi
D. Preparate care diminuează afectarea țesutului:
1. Glucocorticoizi.
2. Antiinflamatoare nesteroidiene.

II. PREPARATE UTILIZATE ÎN REACȚIILE ADVERSE DE TIP ÎNTÂRZIAT

A. Imunodepresivele
1. Imunodepresivele minore:
a) preparatele aurului: auronofină, aurotioprol, aurotiomalat ;
b) derivații 4-aminochinolinici: clorochină, hidroxiclorochină;
c) penicilamină.
2. Imunodepresivele majore:
a) glucocorticoizi (vezi mai sus);
b) citostatice: azatioprină, ciclofosfamidă, mercaptopurină, cicloserină, metotrexat, globuline antilimfocitare.
B. Preparatele ce micșorează afectarea țesuturilor
1. Glucocorticoizi (vezi mai sus);
2. Antiinflamatoare nesteroidiene: indometacină, diclofenac, piroxicam, ibuprofen, nimesulid etc.
C. Imunostimulatoarele: levamisol, filgramostim, molgramostim etc.

ANTIHISTAMINICELE

Clasificarea în funcție de generații

1. ***Generația I*** (cu durată scurtă de acțiune, influență asupra mai multor receptori pe lângă cei histaminici, majoritatea inhibă SNC): difenhidramină, clemastină, prometazină, cloropiramină, quifenadină, mebhidrolină etc.
2. ***Generația a II-a*** (acțiune îndelungată, se administrează 1 dată pe zi, nu influențează SNC): cetirizină, loratadină, astemizol etc.
3. ***Generația a III-a*** (acțiune îndelungată, se administrează 1 dată pe zi, proprietăți farmacocinetice mai bune): dezloratadină, fexofenadină, levocetirizină.

Preparatele antihistaminice H_1 sunt substanțele medicamentoase care preîntâmpină acțiunea histaminei asupra H_1 – histaminoreceptorilor.

Histamina este considerată unul dintre cei mai importanți mediatori ai inflamației și alergiei, dar funcționează și ca neurotransmițător. Cea mai mare cantitate de histamină se află în stare legată, biologic inactivă, preformată și depozitată în granulele citoplasmatice ale mastocitelor în țesuturi și ale bazofilelor în sânge. Mastocitele

sunt abundente îndeosebi în organele de şoc, implicate în bolile alergice ale: pielii, mucoasei aparatului respirator superior şi inferior, mucoasei gastrointestinale.

Eliberarea histaminei din granulele mastocitare poate fi indusă de o varietate de stimuli prin creşterea calciului intracelular. Aceşti stimuli permit histaminei libere să-şi exercite acţiunile de hormon local sau autacoid asupra ţesuturilor înconjurătoare.

Histamina este una din aminele biogene care participă în reglarea circulaţiei musculare, organelor digestive, în mecanismul de percepţie a senzaţiilor algice. Histamina dilată capilarele periferice, măreşte permeabilitatea peretelui vascular, contribuie la dezvoltarea edemelor, hemoconcentraţiei, scade tensiunea arterială, provoacă spasmul musculaturii netede, amplifică eliminarea adrenalinei, creşte secreţia glandelor gastrice.

Efectele complexe ale histaminei sunt mediate de trei subtipuri de receptori histaminici: H_1, H_2 şi H_3.

Receptorii H_1 sunt localizaţi în: endoteliul vascular, creier, retină, ficat, limfocite, muşchi netezi, mastocite.

Acţiuni: bronhoconstricţie, vasodilataţie, prurit, scăderea timpului de conducere în nodul atrioventricular, creşte permeabilitatea capilarelor.

Receptorii H_2 sunt localizaţi în: mucoasa gastrică, miocard, creier, adipocite, bazofile, musculatura netedă vasculară.

Acţiuni: stimulează secreţia gastrică, creşte secreţia de mucus în căile aeriene, deprimă inima, vasodilataţie.

Receptorii H_3 sunt localizaţi în: SNC, tractul gastrointestinal, arborele pulmonar şi sistemul cardiovascular.

Acţiuni: reglarea eliberării unor neurotransmiţători, control neuroendocrin, termoreglare.

H_1-ANTIHISTAMINICELE

Au efect antialergic. Preparatele H_2 blocante se folosesc ca antisecretoare gastrice în boala ulceroasă. Antihistaminicele mai posedă şi alte efecte farmacodinamice proprii în afară de acţiunea comună de a bloca receptorii H_1. Proprietatea comună antihistaminică constă în următoarele efecte: antagonizează bronhospasmul, contracţia intestinelor provocate de histamină; în doze mari antagonizează şi vasodilataţia histaminică, dar nici în doze foarte mari practic nu influenţează efectul secretostimulator gastric al histaminei. Efectele farmacodinamice proprii: deprimă SNC producând somnolenţă, efect antivomitiv, antiparkinsonian, anticolinergic periferic, antiserotoninic, anestezic local.

CLASIFICAREA PREPARATELOR ANTIHISTAMINICE

I. În funcţie de structura chimică:

1. *Etilendiamine:* cloropiramină, mepiramină, histapirodină, tripelenamină, mepiramină.
2. *Etanolamine:* difenhidramină, dimenhidrinat, carbinoxamină, clorfenoxamină, setastină, clemastină.

3. *Alchilamine:* feniramină, triprolidină, clorfeniramină, dimetinden, bromfeniramină, acrivastină.
4. *Fenotiazine:* prometazină, alimemazină, mecvitazină.
5. *Piperazine:* ciclizină, oxatomidă, meclozină, hidroxizină, cetirizină.
6. *Piperidine:* bamipină, azatadină, astemizol, levocabastină, loratadină, terfenadină.
7. *Tetrahidrocarboline:* mebhidrolină.
8. *Hinuclide:* quifenadină.
9. *Imidazoline:* antazolină.
10. *Diverse:* dimebon, ciproheptadină, azelastină.

II. În funcție de durata de acțiune

A. **Scurtă durată – 3-6 ore:** cloropiramină, histapirodină, difenhidramină, dimenhidrinat, setastină, tripelenamină, clorfeniramină, bromfeniramină, ciclizină, prometazină, dimetinden, triprolidină, ciproheptadină.
B. **Medie – 6-12 ore:** mepiramină, carbinoxamină, alimemazină, quifenadină, antazolină, acrivastină, bamipină, azatadină, clorfenoxamină, feniramină.
C. **Lungă – 12-24 de ore:** clemastină, mequitazină, meclozină, azelastină, cetirizină, levocabastină, loratadină, terfenadină.
D. **Ultralungă > 24 de ore:** astemizol, mebhidrolină, ebastină.

Mecanismul acțiunii antihistaminicelor. Blocarea H_1-histaminoreceptorilor prin antagonism competitiv cu histamina, înlătură hipersensibilitatea membranelor celulare (îndeosebi a musculaturii netede) față de histamina liberă activă. Preparatele antihistaminice suprimă excitabilitatea receptorilor serotoninici.

Farmacodinamie

1. Preparatele antihistaminice constrictă capilarele periferice, înlăturând hipotensiunea histaminică.
2. Reducând permeabilitatea pereților capilarelor, previn dezvoltarea edemului histaminic al țesuturilor.
3. Înlătură spasmul musculaturii netede. Atenuează reacția organismului față de histamina activă endo – și exogenă.
4. Exercită acțiune antiadrenergică (înlătură tahicardia).
5. Manifestă acțiune antiserotoninică (serotonina provoacă contracția musculaturii netede, constricția vaselor sanguine, mărește viteza agregării plachetare).

EFECTELE H_1-ANTIHISTAMINICELOR

I	Antialergic – prin blocarea H_1-histaminoreceptorilor înlătură efectele histaminei în reacțiile alergice de tip imediat cu atât mai efectiv cu cât este mai important rolul mediatorului. Mai marcată este acțiunea în manifestările cutanate prin înlăturarea pruritului și edemelor
II	Sedativ și hipnotic – cauzat de blocarea H_1- și M-receptorilor din SNC. Este mai manifest la preparatele de I generație și poate fi folosit în scopuri terapeutice, deși deseori survine ca nedorit

III	Antivomitiv – cauzat de blocarea H_1-receptorilor din centrul vomei și nucleele vestibulare, precum și a M-colinoreceptorilor. Poate fi important și efectul sedativ, deoarece ambele sunt caracteristice preparatelor de I generație
IV	Antiparkinsonian – determinat de blocarea M-colinoreceptorilor centrali și periferici
V	Anestezic local – cauzat de blocarea participării histaminei la perceperea durerii și pruritului la nivelul terminațiilor nervoase
VI	Alfa-adrenoblocant – caracteristic pentru derivații fenotiazinici prin blocarea α-adrenoreceptorilor, îndeosebi la administrarea i/v, cu micșorarea tensiunii arteriale
VII	Gangliolitic – blocarea ganglionilor vegetativi, tipic pentru difenhidramină și manifestat prin diminuarea tonusului organelor cu musculatură netedă
VIII	Hipotermic – posibil, este de origine centrală
IX	Orexigen – efectul central H_1-antihistaminic

Indicații. Stările patologice, care necesită desensibilizarea organismului și tratamentul bolilor alergice: astm bronșic, bronșită cu component astmatic, reumatism, poliartrită nespecifică, lupus eritematos sistemic, dermatită alergică, conjunctivită, edem Quincke, boala serului, șoc anafilactic, capilarotoxicoză, boala actinică.

Efecte adverse. Preparatele antihistaminice generează fotosensibilizare, dereglări dispeptice, uscăciunea gurii (xerostomie), tulburări ale hematopoiezei, icter. Prezența efectelor sedative și hipnotice la un șir de preparate (Dimedrol[R], Diprazină[R], Suprastină[R], Taveghil[R]) reduc posibilitatea utilizării lor în condiții de ambulator la bolnavii a căror profesie necesită reacție psihică și fizică rapidă.

Difenhidramina (*Dimedrol*[R]) provoacă efect sedativ, hipnotic și antihistaminic exprimat, manifestă acțiune gangliolitică, anestezică locală și antiiflamatoare. Potențează efectele medicamentelor cu acțiune deprimantă asupra SNC. Durata acțiunii – 4-6 ore.

Prometaxina (Diprazină[R]*)* exercită preponderent afect sedativ, hipnotic și vestibuloprotector (anticinetozic). Exercită acțiune M-colinolitică, α-adrenolitică, potențează efectele preparatelor cu acțiune deprimantă. Durata acțiunii – 4-8, uneori până la 12 ore.

Cloropiramina (Suprastină[R]*)* manifestă acțiune antihistaminică și sedativă cu potență medie.

Clemastina (Taveghil[R]*)* exercită acțiune antihistaminică marcată cu efect sedativ moderat. Durata acțiunii – 8-12 ore. Potențează acțiunea alcoolului.

Mebhidrolina (Diazolină[R]*)* manifestă cel mai neînsemnat esfect sedativ, comparativ cu antihistaminicele nominalizate (preparat antihistaminic „de zi"). Exercită acțiune spasmolitică.

Quifenadina (Fencarol[R]*)* posedă acțiune antihistaminică și antiserotoninică de intensitate medie în lipsa efectului sedativ. Crește activitatea histaminazei, este puțin toxică. Durata acțiunii 6-8 ore.

Antihistaminice H_1 din a doua generație

Au avantajul că sunt lipsite de efectele anticolinergice și sedative. Au acțiune rapidă, de lungă durată, cel puțin 24 de ore, deci se administrează doar o dată pe zi.

Astemizolul este un preparat antihistaminic cu potență mare și cu acțiune durabilă – 10-14 ore. Nu exercită acțiune sedativă. Administrarea se face pe stomacul gol, alimentele întârziind absorbția lui. Se leagă puternic de proteinele plasmatice și trece greu bariera hematoencefalică. Se metabolizează hepatic cu formarea unui metabolit activ: desmetilastemizol. Ocazional s-au observat efecte secundare cardiace.

Loratadina (*claritin*) are durată lungă de acțiune, se poate folosi și la copii. Doza este de 10 mg odată pe zi la adulți.

Desloratadina (*aerius*) este izomerul dextro al loratadinei. Nu se folosește în sarcină, alăptare, copii sub 12 ani.

Azelastina este aproape complet metabolizată prin oxidare hepatică până la metabolitul activ – demetilazelastină. Inhibă sinteza și acțiunea leucotrienelor, antagonizând bronhospasmul intens. Se utilizează ca spray nazal sau comprimate în rinita alergică și conjunctivitele alergice.

Ebastina are acțiune prelungită, se administrează 10 mg/zi.

Levocabastina se livrează sub formă de spray nazal sau colir.

Acrivastina. La bolnavii cu astm, o doză de 8 mg acrivastină protejează față de bronhoconstricția indusă de histamină.

Ciproheptadina (*Peritol®*) blochează receptorii serotoninergici, însă concomitent manifestă și acțiune antihistaminică, și anticolinergică. Exercită efect sedativ pronunțat. Preparatul blochează hipersecreția somatotropinei în acromegalie și secreția hormonului adrenocorticotrop în sindromul Ițenco-Cushing. Concomitent cu utilizarea preparatului în tratamentul bolilor alergice, este benefică, de asemenea, utilizarea lui în tratamentul complex al pancreatitei cronice, întrucât histamina și serotinina intensifică secreția sucului glandei pancreatice.

Oxatomida (*Tinset*) are acțiune prelungită, prezintă și efect inhibitor asupra degranulării mastocitare, antiserotoninic și de blocare a acțiunii leucotrienelor.

Terfenadina poate produce aritmii ventriculare la asocierea cu macrolide.

Cetirizina (*Zyrtec*) nu are efect anticolinergic și antiserotoninergic. Doza este de 5-10 mg o dată pe zi, fiind indicată în rinita alergică, urticaria cronică idiopatică, înțepături de țânțari.

PREPARATE CARE ÎMPIEDICĂ ELIBERAREA MEDIATORILOR ALERGIEI

Glucocorticoizii influențează toate etapele dezvoltării reacțiilor alergice.

Mecanismul acțiunii antialergice a glucocorticoizilor:

1. Inhibă multiplicarea celulelor imune.
2. Reduc producerea anticorpilor.
3. Preîntâmpină degranularea mastocitelor și eliminarea din ele a mediatorilor alergiei.
4. Manifestă antagonism față de histamină, vizând permeabilitatea și tonusul vascular, ceea ce contribuie la creșterea tensiunii arteriale.

Indicații. Glucocorticoizii sunt eficienți în diverse reacții alergice. Totodată, utilizarea lor este limitată din cauza efectelor adverse severe. Din aceste consideren-

te, ei se administrează doar în reacţiile alergice grave (şoc anafilactic), de gravitate medie (boala serului, edem Quincke), şi, de asemenea, în tratamentul bolilor de etiologie alergică cu evoluţie progresivă (colagenoze).

În tratamentul complex al stărilor alergice se folosesc preparatele terapiei simptomatice: adrenomimetice (epinefrină), bronhidilatatoare cu acţiune miotropă (aminofilină). Actualmente o atenţie deosebită se acordă întrebuinţării preparatelor, care stimulează sau inhibă (modulează) reacţiile imune ale organismului.

Cromologicatul de sodiu (*Intal*[R]).

Mecanismul de acţiune. Blochează penetrarea ionilor de calciu în mastocite şi stabilizează membrana mastocitelor, împiedicând degranularea lor. Nu manifestă acţiune antihistaminică faţă de histamina liberă. Inhalaţiile sistematice a preparatului previn accesele de astm bronşic. Pe fundalul accesului de astm bronşic cromoglicatul de sodiu nu este eficient, deoarece nu influenţează asupra evoluţiei proceselor alergice după eliminarea mediatorilor alergiei. Se utilizează în tratamentul astmului bronşic (preponderent la persoanele tinere) în lipsa pneumosclerozei; rinită alergică, conjunctivită sau keratită alergică.

Efecte adverse. Simptome de iritare a căilor respiratorii - tusea, bronhospasmul (se înlătură prin inhalarea unui β_2-adrenomimetic); greaţă, gust neplăcut; artralgii, urticarie.

Ketotifenul (Zaditen[R]*)* inhibă eliberarea histaminei şi altor mediatori din mastocite, blocând concomitent H_1–histaminoreceptorii. Se foloseşte în profilaxia crizelor de astm bronşic, bronşitelor alergice, rinitelor alergice, reacţiilor alergice cutanate.

Nedocromilul are proprietăţi asemănătoare cromoglicatului, dar o potenţă mai mare; inhibă eliberarea mediatorilor din mai multe celule inflamatorii: eozinofile, neutrofile, mastocite, monocite, macrofagi, trombocite, ce participă la procesul inflamator cronic nespecific în astm. Este la fel de eficace sau ceva mai puţin ca glucocorticoizii inhalatori.

Efecte adverse. Cefalee, gust amar, greaţă, disconfort abdominal.

ŞOCUL ANAFILACTIC

Preparate ce provoacă şocul anafilactic

a) **frecvent** – vaccinurile, serurile, produsele hidrolizei proteinelor, preparatele de organe, penicilinele, anestezicele locale, tiamina, protamina sulfat.
b) **mai rar** - dextranii (reopoliglucina, poliglucina), ACTH, acidul acetisalicilic, vancomicina, tetraciclinele, cefalosporinele, difenhidramina, procainamida, omnoponul, trimeperidina, PAS, streptomicina, sulfamidele, acidul folic, cianocobalamina, heparina etc.

Formele clinice ale şocului anafilactic

Prodromele (aura) sunt: nelinişte, senzaţie de căldură şi aflux de sânge la faţă, confuzie mentală, compresiune toracică.

Evoluează cu:

a) predominarea dereglărilor hemodinamice acute (colaps);

b) predominarea dereglărilor respiratorii (spasm bronșic, emfizem acut, edem pulmonar);
c) predominarea simptomelor abdomenului acut.

În orice caz e posibil stopul cardiac, pe prim plan, de obicei survin: lipotimie, dilatarea vaselor microcirculației și majorării permiabilității, dereglările respirației în urma bronhospasmului, hipoxia, convulsii.

Tratamentul

- epinefrina 0,3-0,5 ml i/m, peste 5-15 min până la 2 ml sub controlul tensiunii arteriale (pentru înlăturarea colapsului, dereglărilor respiratorii, deficitului de sânge circulant);
- soluție izotonică sau sol. 5% glucoză cu dopamină sau norepinefrină, perfuzie i/v;
- glucocorticoid în doze majore (prednisolon până la 100 mg sau hidrocortizon 1000 mg, dexametasonă 10-20 mg);
- antihistaminice (difenhidramină, cloropiramină);
- sol. 10% de clorură de calciu;
- simptomatic: strofantină, diazepam, furosemid sau manitol etc.

16.2. Imunotropele

Imunofarmacologia studiază utilizarea medicamentelor ca modulatori ai răspunsului imun. Principala aplicație este folosirea agenților imunosupresori și imunostimulatori. Cele trei indicații majore ale imunoterapiei sunt: tratamentul bolilor autoimune, a imunodeficiențelor primare și a transplantelor de organ.

Preparatele imunotrope sunt substanțele medicamentoase capabile să stimuleze (imunostimulante), să deprime (imunosupresoare) sau să moduleze funcțiile sistemului imun (tab. 82).

CLASIFICAREA IMUNOTROPELOR

1. Imunostimulante

1. De proveniență animalieră:

• din timusul de vite cornute mari: T-activină, Timalină, Timoptin, Timogen, Timactid;

• din măduva hematopoietică: Mielopid.

2. De proveniență bacteriană: Ribomunil, Pirogenal, Bronhomunal, Prodighiozan, Licopid.

3. De proveniență vegetală: extract de *Echinacee,* extract din rădăcini de glicirizã, extract de eleuterococ.

4. Vitamine: tocoferol acetat, acid ascorbic.

5. Interleuchine: roncoleukină, betaleukină.

6. Preparate sintetice:

• derivații de imidazol: Levamisol;

• derivații de pirimidină: Pentoxil, Metiluracil, Orotat de potasiu;

• diverse grupe: Arbidol, Cicloferon, Inosină, Pranobex, Kagocel, Tiloron, Polioxidoniu, Leacadină, Inosiplex, Ubenimex.

7. Preparate enzimatice: vobenzim.

8. Interferonii:

α_1- interferon (*Egiferon, Alfaferon*);

α_{2a} - interferon (*Roferon A, Reaferon*);

α_{2b} - interferon (*Intron A*);

α_{2c} - interferon (*Berofor*);

β - interferon (*Fron, Feron*);

β - 1b - interferon (*Betaferon*);

γ – 1b – interferon (*Imucin*).

9. Diverse grupe: citochine, preparate hormonale, enzime și coenzime, adaptogene etc.

10. Factori stimulanți granulocitaro-macrofagali: filgrastim.

11. Preparatele țesuturilor embrionale: erbisol, propes.

12. Antioxidanți: ceruloplasmină.

13. Preparatele de seleniu (selenit de sodiu).

14. Preparatele de zinc (zincteral).

2. Imunomodulatoare

a) **De origine vegetală**: eleuterococ, ginseng, rodiolă, echinacee purpuree (Immunal[R]).
b) **Preparate care conțin microelemente**: picăturile Bereș plus[R].
c) **Enterosorbenți:** cărbune activat, enterosgel.

3. Imunosupresoare

a. **Preparate, care deprimă stadiile precoce ale procesului imun**: glucocorticoizi, busulfan (Mielosan[R]).
b. **Preparate, care acționează asupra proliferării și diferențierii celulare**: antagoniști ai bazelor purinice (mercaptopurină, azatioprină), ai bazelor pirimidinice (citarabină, fluorouracil, gemcitabină) și acidului folic (metotrexat); alcaloizii din vinca (vincristină, vinblastină).
c. **Preparate cu acțiune integrală asupra ciclului proliferativ**: ciclofosfamidă.
d. **Agenți care blochează specific funcția limfocitelor T:** ciclosporină, tacrolimus, pimecrolimus, sirolimus, acid micofenolic, leflunomidă.
e. **Preparatele aurului:** auronofină, aurotioprol, aurotiomalat.
f. **Derivații 4-aminochinolinici:** clorochină, hidroxiclorochină.

Imunostimulantele

Sunt medicamente care amplifică răspunsul imun al organismului. Se folosesc în imunodeficiențe, cancer, infecții virale, fungice. Acționează atât asupra imunătății celulare, cât și umorale. Nu sunt agenți specifici, ci produc o stimulare generală a

sistemului imun. Printre ei sunt extracte din bacterii, fungi, peptide, citochine, compuşi sintetici.

Interferonii reprezintă o familie de proteine şi glicoproteine produse şi secretate ca răspuns la o infecţie virală sau la un inductor biologic ori sintetic. Inhibă proliferarea celulară, stimulează fagocitoza macrofagelor, au efect imunomodulator, inhibă replicarea virală în celulele infectate. Administraţi concomitent cu antigenul, ,interferonii au efect imunosupresor, iar după sensibilizarea sistemului imunitar la antigen au efect imunostimulator. IFN umani se clasifică în IFN alfa şi IFN beta induşi de infecţii virale şi bacteriene şi IFN gama produs de limfocitele T stimulate de antigen sau mitogene. *IFN-alfa 2a* este o proteină obţinută din *E. coli* prin inginerie genetică, folosit în hepatita cronică cu virus C, SIDA. *IFN-alfa 2b* se foloseşte în leucemia cu celule păroase, melanom malign, sarcom Kaposi la bolnavi cu SIDA. Efectele adverse: febră, guturai, cefalee, hipotensiune, aritmii, cardiomiopatie, depresie, confuzie. *IFN-beta 1a* şi *2b* se utilizează în scleroza multiplă, pentru a reduce frecvenţa exacerbărilor clinice. *IFN-gama* are efecte de activare fagocitară generând metaboliţi toxici ai oxigenului, capabili să medieze distrugerea intracelulară a *Stafilococului auriu, Chlamydiei trachomatis, Toxoplasmei gondii, Mycobacteriei avium intracelular*.

Levamisolul (Decaris®). Mecanismul acţiunii imunostimulatoare este determinat de influenţa asupra T-limfocitelor, care asigură imunitatea celulară. Nu modifică producţia de anticorpi. Manifestă efect antiinflamator. Levamisolul este eficient în tratamentul lupusului eritematos sistemic, artritei reumatoide, tumorilor. În cazul utilizării îndelungate pot surveni reacţii alergice, inhibiţia hematopoiezei, insomnie, cefalee, greţuri, vomă, diaree.

Inosiplexul creşte citotoxicitatea celulelor NK şi activitatea celulelor T şi a monocitelor.

Factorii timici sunt factori naturali, care determină diferenţierea limfocitelor T şi diferenţierea celulelor stem în protimocite. Preparatele sunt mixturi de polipepide izolate din extract din timus, se folosesc pentru a creşte funcţia limfocitelor T. Se indică în sindromul diGeorge (este unul dintre cele mai frecvente sindroame genetice condiţionat de deleţie cromozomială), în infecţii virale. Pot produce reacţii alergice.

Timozina este un preparat de proteine hormonale timice purificate, care transportă specificitatea celulelor T la celule stem limfoide.

Timalina induce maturizarea şi diferenţierea predecesorilor celulelor T. Activează celulele mature. Stimulează fagocitoza şi imunitatea celulară. Intensifică procesele de regenerare şi de hematopoieză (dereglate). Se administrează în tratamentul bolii actinice, bolilor oncologice, septicemie.

Bronhomunalul este un lizat din bacterii care provoacă de cele mai dese ori infecţii ale aparatului respirator *(Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Klebsiella* etc.). Stimulează rezistenţa nespecifică a organismului (răspunsul imun celular şi umoral) la infecţiile căilor respiratorii optimizând, astfel, consumul de antibiotice.

Imunalul reprezintă suc purificat din flori de *Echinacea purpurea* care conţine

alcamide, polizaharide, glicoproteine ş. a. Unele alcamide inhibă ciclooxigenaza şi lipooxigenaza şi manifestă efect antiinflamator. Polizaharidele stimulează fagocitoza, induc sinteza interferonului în macrofage. Glicoproteinele stimulează limfocitele B, iar macrofagele secretă interleuchina I, interferoni ş. a. În ansamblu manifestă acţiune imunostimulantă: creşte numărul leucocitelor şi celulelor splinei, stimulează fagocitoza granulocitară, măreşte temperatura corporală.

Indicaţii. Stimularea imunităţii nespecifice în cazurile repetate de răceală, profilaxia gripei, profilaxia imunodeficienţei în tratamentul de durată cu antibiotice.

Contraindicaţii. Hipersensibiliate la preparat, tuberculoză, leucemie, scleroză multiplă, colagenoze, vârsta sub 1 an.

Efecte adverse. Reacţii alergice. Dozele mari pot provoca greaţă, vomă, diaree, insomnie, irascibilitate.

Licopidul reprezintă fragmentul principal al peretelui celular al tuturor bacteriilor cunoscute. Stimulează activitatea funcţională a macrofagelor, care elimină citochine. Acestea, la rândul lor, măresc sinteza de anticorpi, activitatea citotoxică a macrofagelor, kilerilor naturali şi limfocitelor T.

Indicaţii. Procesele inflamatoare şi purulente de orice localizare (posttraumatice, postchirurgicale, rănile trenante, ulcerele trofice); bolile cronice ale căilor respiratorii; afecţiunile colului uterin provocate de virusul papilomului uman, inclusiv complicate cu vaginoză; herpesul oftalmic; tuberculoza pulmonară; psoriazisul de orice formă.

Extractul de echinacea (Echinacea Angustifolia Extract) are proprietăţi imunostimulante, antiinflamatorii, cicatrizante, antialergice. Echinacea sporeşte abilitatea celulelor de a distruge bacteriile, de a inhiba virusurile şi de a activa alte răspunsuri şi reacţii de imunizare ale organismului.

Citochinele reprezintă un un grup larg şi heterogen de proteine cu diferite funcţii. Unele proteine imunoreglatoare sunt sintetizate în celulele limforeticulare şi joacă roluri de interacţiune în funcţia sistemului imun şi controlul hematopoiezei. Citochinele îşi produc efectele imunologice prin receptorii de pe suprafaţa celulelor sau în celulele ţintă şi par a acţiona într-o manieră paracrină (local lângă celula producătoare) sau autocrină (direct pe celula producătoare). În unele situaţii au efecte antiproliferative, antimicrobiene şi antitumorale. Citochinele produse de limfocite se numesc limfochine.

Interleuchinele sunt citochine cu rol de mediatori sau reglatori ai răspunsului imun. Interleuchina-2 umană recombinantă – *aldesleuchina* - este produsă prin tehnologia ADN-ului recombinat, se indică în metastaze renale din carcinom şi melanom, poate produce edem pulmonar, hipotensiune. Anachinra este un antagonist recombinant al formei neglicozilate a receptorului IL-1 uman, care blochează activitatea biologică a IL-1 prin inhibarea competitivă a legării IL-1 la receptorul specific. Se foloseşte în poliartrita reumatoidă moderat-severă în monoterapie sau terapie combinată. Poate creşte incidenţa infecţiilor severe, produce eritem, durere la locul injectării.

Arbidolul este un agent antiviral, cu acţiune imunomodulatoare şi antigripală, în special inhibă virusul gripal A şi B. Acesta are proprietăţi interferonogene, sti-

mulează răspunsul imun umoral şi celular, funcţia fagocitară a macrofagelor, creşte rezistenţa la infecţii virale. Previne dezvoltarea complicaţiilor postgripale, reduce frecvenţa exacerbărilor bolilor cronice, normalizează parametrii imunologici.

Isoprinozina (Inosin) este un agent imunostimulator, cu acţiune antivirală. Isoprinozina blochează multiplicarea particulelor virale prin deteriorarea sistemului său genetic, stimulează activitatea macrofagelor, proliferarea limfocitelor şi formarea de citochine. A doua componentă creşte disponibilitatea isoprinozinei pentru limfocite. Reduce manifestările clinice ale bolilor virale, accelerează recuperarea, creşte rezistenţa organismului.

Polioxidoniul este un preparat imunostimulator. Exercită efect de detoxifiere, creşte rezistenţa sistemului imunitar al organismului împotriva infecţiei, atât la nivel local cât şi general. Restabileşte reacţiile imune în imunodeficienţa severă şi, în special, în imunodeficienţa secundară indusă de îmbătrânire, radiaţii ionizante, terapia cu steroizi, medicamente citotoxice, intervenţii chirurgicale, traume, combustii, tumori maligne. Manifestă activitate antitoxică pronunţată, care este determinată de natura polimerică a preparatului: creşte stabilitatea membranelor celulare faţă de efectul citotoxic, reduce toxicitatea medicamentelor la administrare asociată.

Imunosupresoarele

Clasificarea:

1. Citostatice.
   - 1.1. Compuşi alchilanţi (ciclofosfamid, clorbutină etc.).
   - 1.2. Antimetaboliţi (azatioprină, mercaptopurină, metotrexat).
   - 1.3. Antibiotice (ciclosporină, tacrolimus).
2. Glucocorticoizi (hidrocortizon acetat, prednisolon, dexametazonă, triamcinolon, metilprednisolon).
3. Derivaţii 4-aminochinolinici (clorochină, hidroxiclorochină).
4. Preparate de aur (auronafină).
5. Preparatele acidului micolic (selsept).
6. Anticorpi monoclonali (omalizumab, daclizumab).
7. Blocanţii enzimei diorotat dehidrogenazei (leflunamid).

Glucocorticoizii

Mecanismul acţiunii imunosupresive a glucocorticoizilor

Glucocorticoizii inhibă diverse etape ale imunogenezei:

1. Migraţia celulelor tronculare (spinomedulare).
2. Migraţia limfocitelor B.
3. Interacţiunea limfocitelor T şi B, care împiedică formarea imunoglobulinelor (anticorpilor).

Se folosesc în combinaţie cu alte imunosupresive în prevenirea şi tratamentul rejetului organului transplantat (de măduvă hematogenă, de cord). Se mai indică în boli autoimune, în special pentru efectul imunosupresiv, dar şi pentru cel antiinflamator: poliartrită reumatoidă, lupus eritematos, polimiozită, dermatomiozită, vascu-

lite sistemice, boala Crohn, afecțiuni autoimune oculare, scleroză multiplă, *miastenia gravis.*

Mercaptopurina este un antineoplazic din grupul antimetaboliților. Este un analog purinic al adeninei, hipoxantinei. Modifică sinteza nucleotidelor, inhibând sinteza ADN în celulele proliferative a ciclului celular.

Efecte adverse. Anorexie, greață, vomă, anemie, hepatotoxicitate sau stază biliară, ulcerații gastrointestinale, diaree, leucopenie, infecții, trombocitopenie, hiperuricemie, nefrotoxicitate, cefalee, astenie.

Contraindicații. Mielodepresie, infecții bacteriene și virale, afecțiuni hepatice și renale, gută, hipersensibilitate la mercaptopurină.

Azatioprina (Imuran) este un agent citotoxic din grupa antimetaboliților, analog purinic. Este un derivat de 6-mercaptopurină. Se folosește pentru efectul imunosupresiv intens și prelungit. Inhibă inducerea răspunsului limfocitar, împiedicând formarea de celulele citotoxice și de celule formatoare de anticorpi. Produce prelungirea supraviețuirii grefelor și transplantelor și facilitarea infecțiilor virale. Se folosește pentru prevenirea rejetului organelor transplantate – renale, grefă de măduvă osoasă, cardiace. În boli autoimune: lupus sistemic, poliartrită reumatoidă severă, hepatită cronică activă, sclerodermie, dermatomiozită, anemie hemolitică autoimună, pemfigus, sindrom nefrotic. Se alege în formele grave care nu răspund la glucocorticoizi, dar permite și reducerea dozei de glucocorticoizi.

Reacții adverse. Toxicitate medulară, mai ales leucopenie și trombocitopenie, scăderea toleranței la infecții virale, tulburări gastrointestinale, hepatotoxicitate. Dozele se reduc la cei cu insuficiență renală.

Citarabina este un antimetabolit, antagonist al pirimidinelor. Inhibă ADN – polimeraza. Se utilizează în tratamentul leucemiilor.

Vincristina este un preparat antineoplazic cu efect imunosupresiv. Se conjugă cu proteinele sau duce la cristalizarea lor, inhibă formarea microtubulilor fusului mitiotic și stopează divizarea celulelor în metafază. În concentrații mari afectează sinteza acizilor nucleici și proteinelor.

Ciclofosfamida este un citostatic cu acțiune alchilantă. Acționează în celulele tumorale, în care se transformă, sub influența fosfamidazelor, în substanță activă. Blochează întregul ciclu profilactiv al celulelor. Selectivitatea acțiunii îi favorizează un efect mai moderat asupra eritopoiezei. Posedă proprietăți citolitice, antineoplazice și imunosupresive (inhibă proliferarea limfocitelor T).

Ciclosporina, un produs de metabolism al ciupercii *Tolypocladium inflatum,* este o polipeptidă ciclică liposolubilă. Are proprietăți imunosupresoare, fără să fie un citotoxic din categoria anticanceroaselor. Efectul imunosupresiv se exercită asupra imunității celulare, suprimând reacțiile imune mediate celular. Este eficace numai dacă se administrează în momentul imunizării. Sunt inhibate preferențial limfocitele T, mai ales celulele T helper. Împiedicarea activării limfocitelor T se datorează inhibării producerii interleukinei 2 de către limfocitele T helper. Se indică în prevenirea rejetului organelor transplantate, prevenirea reacției grefă contra gazdă în cadrul trasplantului de măduvă și în unele boli autoimune (poliartrită reumatoidă, glomerulonefrită, boala Crohn, uveită, psoriazis). Se administrează oral sub formă

de capsule gelatinoase, microemulsii sau în perfuzie intravenoasă. Dozele: între 3 şi 10 mg/kg/zi. Este greu de manevrat terapeutic: produce nefrotoxicitate dependentă de doză, hepatotoxicitate, tremor, convulsii, HTA, hirsutism. Frecvenţa infecţiilor este crescută, creşte riscul limfoamelor maligne şi a leucemiei.

Tacrolimusul (Prograf) este un antibiotic macrolidic produs de *Streptomyces tzukubaensis*. Are proprietăţi imunosupresive asemănătoare ciclosporinei, cu o potenţă mai mare. Deprimă imunitatea celulară. Se foloseşte pentru prevenirea sau împiedicarea rejetului organelor transplantate şi în afecţiuni autoimune refractare. Se administrează oral şi în perfuzie intravenoasă. Este nefrotoxic, produce cefalee, fotofobie, tremor, parestezii, tulburări gastrointestinale, afectare hepatică, scăderea toleranţei la glucoză. Nu se asociază cu ciclosporina datorită riscului mare al nefrotoxicităţii.

Pimecrolimusul este o macrolidă din fungul *Streptomyces hygroscopicus*, se foloseşte topic sub formă de cremă 1% în tratamentul dermatitei atopice la copil şi adult.

Sirolimusul (Rapamune) sau rapamicina este un analog structural al tacrolimusului. Se foloseşte în asociere cu ciclosporina pentru prevenirea rejetului alogrefei renale. Poate produce hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, creşte riscul de penumonie interstiţială.

Acidul micofenolic, produs de *Penicillium stoloniferum*, face parte din grupa antimetaboliţilor purinici ca şi azatioprina. Inhibă proliferarea limfocitelor T şi producerea de anticorpi de către limfocitele B, de asemenea, inhibă aglomerarea leucocitelor în ţesutul inflamat. Se foloseşte sub formă de *micofenolat mofetil* (Celcept), care în organism eliberează acid micofenolic. Se administrează oral singur sau în asociere cu alte imunosupresive pentru prevenirea şi tratamentul rejetului în transplantul de rinichi.

Leflunomida blochează sinteza de novo a pirimidinei. Celulele T activate utilizează cu predilecţie această cale metabolică şi în prezenţa leflunomidei este blocată proliferarea lor. Secundar leflunomida inhibă interleukina-2, împiedicând proliferarea limfocitelor T şi B şi producţia de anticorpi. Are efect bun în poliartrita reumatoidă, ameliorând funcţionalitatea articulară. Se indică la pacienţi peste 18 ani în doză de 20 mg pe zi. Este bine tolerată, produce creşterea tensiunii, rash, ulceraţii bucale, dureri abdominale, afectare hepatică, leucopenie, alopecie. Nu se indică în caz de imunodepresie severă, infecţii grave, insuficienţă renală, hepatică, sarcină, alăptare.

Preparatele aurului

a) Hidrosolubile:
- aurotiomalat de sodiu
- aurotiosulfat de sodiu
- aurotioglucoza

b) Uleioase – aurotioprol

Pentru administrarea internă – auranofina.

Mecanism de acţiune. Inhibă migrarea şi activitatea fagocitelor, migra-

rea leucocitelor în focarul inflamației cu dereglarea captării antigenului de aceste celule; blocada transformării și proliferării limfocitelor; deprimarea funcțiilor limfocitelor T și B; inhibarea complementului; oprimarea activității enzimelor lizozomale.

Indicații. Poliartrită reumatoidă, poliartrită juvenilă; reumatism grav; pemfigus și dermatită buloasă gravă.

Efectele adverse sunt frecvente (30%), uneori grave (10%) și predominant de origine imună:

- manifestări cutanate, stomatită, gust metalic, eozinofilie și proteinurie; inițial survine pruritul, apoi erupțiile cutanate eritematoase cu evoluție spre eritem nodos, dermatită exfoliativă sau buloasă;
- afecțiuni alergice ale mucoaselor și pielii cu o pigmentare brun-cenușie;
- fotosensibilizare și alopecie;
- tulburării hematopoietice – eozinofilie, trombocitopenie imună, leucopenie, agranulocitoză, anemie aplastică;
- afectarea rinichilor – cu proteinurie, apoi hematurie, sindrom nefrotic;
- fenomene de tip nitritoid;
- cefalee, encefalită, nevrită periferică, hepatită colestatică, enterită, infiltrări pulmonare.

Derivații 4-aminochinolinici

Stabilizează membranele celulare și ale organitelor intracelulare, îndeosebi ale lizozomilor, cu diminuarea eliberării hidrolazelor acide, cu diminuarea autolizei: celulelor sinoviale, cartilajului, țesuturilor moi, vaselor. De asemenea, inhibă activitatea acizilor nucleici și a multiplicării, inclusiv a limfocitelor, cu reducerea producerii limfochinelor (interleukinei 2).

Indicații

1. Poliartrita reumatoidă de gravitate medie la adulți și copii.
2. Lupusul eritematos desiminat (cu predominarea sindromului cutanat și articular) și alte boli sistemice ale țesutului conjuctiv.
3. Reumatism cu evoluție recidivantă, permanentă, lentă.
4. Formele nemanifeste ale choreei.
5. Sindromul diencefalic.
6. Urticaria solară.

Efecte adverse

1. Retinopatia cu orbire bilaterală ireversibilă, precum și diplopie, dereglări ale acomodației, keratopatii reversibile.
2. Dereglări dispeptice; diminuarea secreției sucului gastric și acidului clorhidric.
3. Prurit, erupții cutanate.
4. Colorarea brună a unghiilor și mucoaselor, decolorarea părului.

Hidroxiclorochina mai rar provoacă retinopatie, dar au fost semnalate și dereglări psihice.

Tabelul 81

Preparate antialergice și imunotrope

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Difenhidramină *Diphenhydraminum*	Pulbere. Comprimate. 0,005; 0,01; 0,02; 0,03; 0,05 g; supozitoare, 0,005; 0,01 g. Fiole, sol. 1 % - 1 ml	Peroral, câte 1 comp. de 3 ori pe zi; intramuscular, intravenos, câte 1 ml; Picături oftalmice, soluție 0,2 - 0,5%
2.	Prometazină *Prometazinum*	Pulbere. Comprimate, 0,025 g. Drajee, 0,025 și 0,05 g. Fiole, sol. 2,5% - 2 ml	Peroral, câte 1 comprimat de 3 ori pe zi; intramuscular, intravenos, câte 2 ml
3.	Mebhidrolină *Mebhydrolinum*	Pulbere. Drajee, 0,05, 0,1 g	Peroral, câte 1 drajeu de 3 ori pe zi
4.	Cloropiramină *Chloropyraminum*	Comprimate, 0,025 g. Fiole, sol. 2 % - 1 ml	Peroral, câte 1 comprimat de 3 ori pe zi; intramuscular, intravenos
5.	Quifenadină *Quifenadinum*	Comprimate, 0,025 g. Fiole, sol. 2 % 1 ml	Peroral, câte 1 comprimat de 3 ori pe zi; intramuscular
6.	Clemastină *Clemastinum*	Comprimate, 0,01 g. Fiole, sol. 0,1 % - 2 ml	Peroral, câte 1 comprimat de 2-3 ori pe zi; subcutanat, intramuscular, câte 2 ml 1-2 ori pe zi
7.	Loratadină *Loratadinum*	Comprimate, 0,01 g; sirop, 60, 100, 120 ml	Câte 1 g 1 dată pe zi sau câte 1 lingură gradată.
8.	Dezloratadină *Dezloratadinum*	Comprimate, 0,005; sirop, 60 ml	Câte 1 comprimat 1 dată pe zi sau câte 1 lingură gradată
9.	Cromolin sodic *Cromolyn sodium*	Capsule, 0,02 g în ambalaj a câte 30 bucăți	Inhalator, câte o capsulă de 3-8 ori pe zi
10.	Levamisol *Levamisolum*	Comprimate, 0,15 și 0,05 g	Peroral, câte 1 comprimat 1 dată pe zi.
11.	T – activină *T – activnum*	Flacoane, 0,01 % - 1 ml	Subcutanat, câte 1 ml 1 dată pe zi
12.	T-ră Echinacee *T-ra Echinoceae*	Flacone, 50 ml	Câte 20-30 picături de 3 ori pe zi
13.	Timalin *Thymalinum*	Flacoane, 0,01 g	Conținutul flaconlui se dizolvă în 1-2 ml 0,9% soluție de clorură de sodiu 0,01 – 0,03 g/zi 5-20 zile
14.	Azatioprină *Azatioprinum*	Comprimate, 0,05 g	Câte 1 g de 3 ori pe zi
15.	Metotrexat *Metotrexatum*	Flacone, 0,05; 0,5 g, fiole, sol. 0,1% - 1, 2 ml; Comprimate, 0,0025, 0,005, 0,01 g	7- 15 mg 1 dată pe săptămână

Capitolul XVII. ANTISEPTICELE ŞI DEZINFECTANTELE

Circa 40–50% de boli umane sunt provocate de agenţi patogeni vii. Sunt cunoscuţi mai mulţi de 1000 de astfel de agenţi patogeni: bacterii, spirochete, rickettsii, fungi, protozoare, virusuri, helminţi etc. În tratamentul infecţiilor generate de germenii patogeni se utilizează preparate antimicrobiene şi antiparazitare.

Clasificarea preparatelor medicamentoase cu proprietăţi antimicrobiene

1. Antiseptice şi dezinfectante.
2. Chimioterapice.

Preparatele antiseptice (gr. *anti* – împotriva şi *septicas* – ce provoacă putrefacţie) reţin creşterea şi dezvoltarea agenţilor patogeni ai bolilor infecţioase. Aceste preparate se utilizează preponderent topic (pe tegumente, mucoase, suprafaţa plăgii) şi nu trebuie să lizeze ţesuturile sau să atenueze procesul regenerării (tab. 82).

Preparatele dezinfectante (*des* – negaţie, *infecere* – înlăturarea infecţiei) sunt substanţe medicamentoase, utilizate pentru distrugerea agenţilor patogeni ai bolilor infecţioase în mediul ambiant. Aceste preparate sunt folosite pentru prelucrarea locuinţelor, mobilei, hainelor, lenjeriei, mijloacelor de transport, obiectelor de uz casnic etc. Substanţele dezinfectante trebuie să exercite efect bactericid, manifestând acţiune antimicrobiană marcată, să fie inofensive pentru oameni şi animale, nu trebuie să lizeze obiectele supuse dezinfectării (tab. 82).

Preparatele chimioterapice prezintă substanţe medicamentoase care inhibă creşterea şi multiplicarea sau care provoacă nimicirea anumitor agenţi patogeni în interiorul organismului. Preparatele menţionate deregleazǎ dezvoltarea şi multiplicarea germenilor patogeni ai bolilor infecţioase şi invaziilor, deprimă proliferarea celulelor nediferenţiate maligne ale organismului sau lizează ireversibil aceste celule. Preparatele nu trebuie să dăuneze organismului uman şi animal.

Utilizarea vastă a preparatelor antiseptice şi dezinfectante are o importanţă majoră în tratamentul şi profilaxia complicaţiilor traumatice şi bolilor infecţioase.

Substanţele antimicrobiene, în funcţie de concentraţia lor şi de un şir de alte circumstanţe, pot exercita acţiune bactericidă şi bacteriostatică.

Acţiunea bactericidă este proprietatea preparatului de a nimici microorganismele, iar **acţiunea bacteriostatică** – proprietatea preparatului de a se implica în procesele metabolice ale agentului patogen, de a deregla creşterea şi multiplicarea lui. Unele preparate bacteriostatice, odată cu mărirea concentraţiei, obţin proprietăţi bactericide.

Antisepticele şi dezinfectantele trebuie să corespundă următoarelor cerinţe: spectru larg de acţiune antimicrobiană, activitate suficientă, inclusiv şi în prezenţa substanţelor biologice. Preparatele nu trebuie să exercite acţiune anestezică locală, alergică şi toxică asupra macroorganusmului, trebuie să posede stabilitate chimică

şi să fie accesibile pentru utilizare vastă. Dezinfectantele nu trebuie să deterioreze obiectele supuse prelucrării.

CLASIFICAREA ANTISEPTICELOR

I. După structura chimică

1. Alcoolii: alcool etilic, alcool izopropilic.

2. Acizii: acid boric, acid benzoic, acid salicilic, acid undecilenic, benzil-benzoat.

3. Aldehidele: aldehidă formică (formaldehida), metenamină, glutaraldehidă.

4. Derivaţii halogenaţi: hipoclorit de sodiu, cloramină, dicloramină, halazonă, iod, iodonat, iodoform, iodinol, iodocerină, polividon-iod.

5. Preparatele metalelor: diclorură de miercur, oxicianură de miercur, oxid galben de miercur, azotat de argint, colargol, protargol, sulfat de cupru şi zinc.

6. Derivaţii fenolici: fenol, timol, hexoclorofen, eugenol, triclorosan, ortfenilfenol (bifenilol), crezol, tricrezol, policrezulen, rezorcină.

7. Coloranţii: acridină, etacridină, albastru de etilen (metiltionina), cristal violet (metirosanilina), verde de briliant.

8. Preparatele oxidante: peroxid de hidrogen, peroxid de uree, peroxid de benzoil, permanganat de potasiu, ozon.

9. Derivaţii nitrofuranului: nitrofural, furagină.

10. Derivaţii 8-oxichinolinelor: chinozol.

11. Uleiuri eterice: ulei de cedru, ulei de cuişoară, ulei de scorţişoară, ulei de eucalipt, ulei de mentă.

12. Derivaţii de chinoxalină: dioxidină.

13. Bazele: soluţie de amoniac.

14. Derivaţii de biguanide: clorhexidină.

15. Detergenţii:

a) agenţii cationici: clorură de benzalconiu, bromură de cetrimoniu, bromură de cetilpiridiniu, dequaliniu;
b) agenţii anionici: săpunuri propriu-zise;
c) amfoterici (neonici): dodicină.

16. Diverse: clorchinaldol.

Agenţi oxidanţi

Agenţii oxidanţi acţionează prin generarea de oxigen atomic (O), capabil să altereze o serie de proteine citoplasmatice sau enzime, cu efect bactericid sau bacteriostatic.

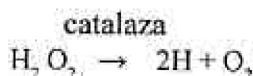
Reprezentanţii acestui grup sunt: peroxidul de hidrogen şi permanganatul de potasiu.

Peroxidul de hidrogen (H_2O_2)

În farmacie se utilizează:

- perhidrolul – sol. 30% peroxid de hidrogen;
- apa oxigenată – sol. 3% de peroxid de hidrogen.

Apa oxigenată este larg folosită pentru antisepsia plăgilor şi mucoaselor. La concentrații mai mari, posedă efect iritant. La aplicarea pe țesuturi, în prezența proteinelor, peroxidul de hidrogen se scindează sub influența catalazei cu formarea oxigenului molecular. Ultimul contribuie la curățirea mecanică a plăgilor:



$$H_2O_2 \xrightarrow{\text{catalaza}} 2H + O_2$$

Acțiunea antimicrobiană este slabă, de tip bacteriostatic. Posedă şi efect hemostatic local, când sunt interesate vasele de calibru mic, acționează şi ca deodorant şi decolorant. *Perhidrolul* este caustic pentru țesuturi.

Indicații:

- extern pentru prelucrarea plăgilor ca atare şi a cavității buco-faringiene (după diluare în apă);
- pentru mucoase, canalul auditiv, pulpă şi canalele dentare se foloseşte apă oxigenată diluată cu apă (1/1 sau ½ → sol. 1,5% sau 1%);
- ca hemostatic;
- în concentrație de 20% în pomezi pentru decolorarea petelor pigmentale în dermatologie.

Permanganatul de potasiu prezintă cristale de culoare mov, solubile în apă. Exercită acțiune antiseptică mai pronunțată decât peroxidul de hidrogen, însă de durată scurtă. În mediul lichid se scindează în bioxid de mangan şi oxigen atomic.



$$2KMnO_4 + H_2O \rightarrow 2KOH + 2\,MnO_2 + 3O$$

Exercită acțiuni: antimicrobiană, deodorantă; astringentă (MnO_2 – oxidul de mangan), iritantă şi cauterizantă (concentrații mari).

Se utilizează pentru prelucrarea plăgilor, suprafețelor de arsură, spălătură gastrică în caz de intoxicații, gargarizare, spălătură vaginală.

Halogenii

Clorul şi iodul posedă activitate antimicrobiană marcată. În calitate de preparate dezinfectante şi antiseptice se folosesc preparatele de clor şi de iod, în practica stomatologică se întrebuințează preparatele de fluor.

Mecanismul de acțiune. Preparatele de clor se scindează în soluțiile hidrice în clor activ şi acid hipocloros. Clorul activ substituie atomii de hidrogen de la atomul azotului proteinelor (CO-NH-CONCl), provocând denaturarea lor cu moartea ulterioară a celulelor microbiene. Acidul hipocloros se scindează cu formarea oxigenului atomic, care oxidează enzimele microorganismelor, acționând nociv asupra bacteriilor, virusurilor şi protozoarelor.

Clorhexidina prezintă un compus biclorat, derivat al biguanidei. Este un produs antiseptic cu acțiune locală marcată. Are spectru larg de acțiune antimicrobiană. Sunt sensibili față de antiseptic bacteriile gram (+) şi gram (-), trihomonadele, gonococii, treponemele. Virusurile şi sporii sunt insensibili.

Se întrebuințează pentru prelucrarea câmpului operator, mâinilor chirurgului, plăgilor, vezicii urinare şi pentru profilaxia bolilor venerice. Nu se admite asocierea clorhexidinei cu preparatele ce conțin iod.

Hipocloritul de calciu (var cloros) este un compus neorganic, care disociază uşor clorul activ, în scopul dezinfecţiei externe. Preparatul constă din amestec de hipoclorură de calciu, clorură de calciu şi hidroxid de calciu. Posedă activitate marcată, însă de durată scurtă.

Compuşii organici ai clorului – *cloramina* şi *halazonul (Pantocid®)* – disociază mai dificil clorul activ, sunt mai puţin activi şi acţionează timp îndelungat. Cloramina conţine 25 – 29% de clor activ şi sub formă de soluţie de 0,25 – 0,5% se utilizează în tratamentul plăgilor infectate, de 0,5–1% - pentru prelucrarea antiseptică a mâinilor, de 3–5% - pentru dezinfectarea obiectelor de îngrijire a bolnavilor, încăperilor, podelelor, pentru sterilizarea mănuşilor de cauciuc, instrumentariului nemetalic etc. Posedă proprietăţi deodorante şi spermatocide.

Halazonul (Pantocid®) este un compus organic cu miros neînsemnat de clor. Se livrează în comprimate (0,003 g de clor activ) şi se utilizează pentru prelucrarea aseptică a mâinilor şi dezinfectarea apei (1-2 comprimate la 0,5 – 1,5 litri de apă în decurs de 15 minute).

Preparatele de iod

În calitate de antiseptice se folosesc două grupe de preparate de iod: care conţin iodul elementar (soluţia alcoolică de iod, soluţia glicerinoasă de iod, soluţia Lugol) şi iodoforii - substanţele organice, care disociază iodul elementar (*iodoform, iodinol, iodonat, polividon-iod, iodasept*).

Mecanismul de acţiune. Exercitând acţiune astringentă asupra ţesuturilor, tegumentelor, împiedică pătrunderea microorganismelor în interiorul organismului şi, de asemenea, interacţionând cu aminogrupările moleculelor microorganismelor, provoacă denaturarea proteinelor şi moartea.

Soluţia alcoolică de iod de 5 şi 10% se aplică topic în calitate de antiseptic pentru prelucrarea câmpului operator, suprafeţei plăgii, în caz de furunculoză, micoze cutanate (10%). Manifestă acţiune iritantă şi revulsivă în tratamentul miozitelor şi neuralgiilor şi, de asemenea, se foloseşte pentru profilaxia aterosclerozei, în caz de hipertireoză, procese inflamatorii cronice ale căilor respiratorii etc.

Soluţia Lugol – asocierea soluţiei de iod cu soluţia hidrică de iodură de potasiu. Se utilizează pentru badijonarea faringelui şi laringelui.

Iodoforii sunt complexe ale iodului cu transportori (agenţi activi de suprafaţă) cu eliberarea lentă a iodului la contactul cu ţesuturile.

Indicaţii:

- antisepsia mâinilor, tegumentelor şi mucoaselor (cu excepţia conjunctivei) înainte de manipulaţii şi intervenţii chirurgicale;
- spălături ale plăgilor infectate, combustii, băi locale, îmbibarea meşelor şi compreselor;
- afecţiuni şi candidoze ale cavităţii bucale;
- dezinfectarea obiectelor, mobelierului, aparatelor, sălilor operatorii;
- infecţii oto-rino-faringiene (iodosept);
- afecţiuni ginecologice provocate de bacterii, fungi, hlamidii, protozoare (iodosept);

- piodermite, provocate de stafilococi, streptococi, virusul herpes (iodosept); deodorarea cavității bucale, parodontite, irigarea șanțului gingival (polividon-iod).

Iodoformul este compusul organic al iodului, practic insolubil în apă. Se utilizează pentru tratamentul plăgilor infectate, ulcerelor sub formă de unguente și paste.

Iodoseptul este un preparat antiseptic, în care iodul este conjugat cu polividonul, fapt ce contribuie la prelungirea duratei de acțiune a iodului. Dimetilsulfoxidul din componența preparatului exercită acțiune analgezică și antimicrobiană. Etanolul potențează acțiunea antiseptică a preparatului.

Se utilizează topic în tratamentul piodermiei, herpesului viral; pentru prelucrarea aseptică a pielii, a câmpului operator, prelucrarea plăgilor, combustiilor, decubitusurilor; în infecțiile otorinolaringologice sub formă de gargarisme, în infecțiile cavității bucale și în practica ginecologică.

Iodicerina (Joddicerinum) se utilizează local în dermatologie, ginecologie, chirurgie; conține iod, dimetilsulfoxid, glicerină, iodură de potasiu. Preparatul, spre deosebire de alte medicamente, nu cumulează, nu exercită acțiune iritantă, analgezică, necrotizantă. Datorită dimetilsulfoxidului, traversează rapid membranele fără să fie deteriorate, poate să ionizeze moleculele de iod, ceea ce induce efect antimicrobian pronunțat.

Acizii și bazele

Acizii și bazele slabe organice și neorganice pătrund prin membrană în interiorul microorganismelor sub formă de molecule nedisociate. Fiind disociate, modifică condițiile funcționării proteinelor intracelulare, le denaturează, rețin creșterea și multiplicarea microorganismelor și provoacă moartea lor.

Antisepticele din grupul acizilor sunt:

- acizii anorganici (sulfuric, clorhidric, boric);
- acizii organici (benzoic, tricloracetic, lactic, salicilic).

Efectele. Antiseptic și dezinfectant față de majoritatea bacteriilor și fungiilor, iar în concentrații mari și față de spori; efectul antiseptic este intens la acizii anorganici, care disociază mai ușor; astringent; antiinflamator; cauterizant.

Acidul salicilic. În calitate de preparat antiseptic, revulsiv, iritant, keratolitic și keratoplastic se utilizează extern sub formă de pudră (2–5%), unguente și paste (1–10%), soluție alcoolică (1–2%).

Acidul benzoic. Se utilizează în calitate de preparat fungicid și antimicrobian (1–10%).

Acidul boric. Se livrează sub formă de soluție hidrică de 0,5–4% pentru gargarizare, spălătura ochilor, pentru prelucrarea pielii în caz de piodermii, eczemă, intertrigo (dermatită intertriginoasă), sub fromă de unguente și paste de 5–10% în dermatologie.

Bazele slabe (hidrocarbonul de sodiu, tetraboratul de sodiu) provoacă sedimentarea proteinelor în celulele microbiene. Preparatele enumerate se utilizează sub formă de soluție hidrică de 0,5–2% pentru gargarizare, badijonări și spălături. În chirurgie se folosește soluția hidrică de amoniac pentru prelucrarea mâinilor chirurgului, manifestând acțiune antiseptică și dezinfectantă.

Antisepticele din grupul bazelor sunt:
- baze puternice - hidroxid de sodiu, calciu și potasiu;
- baze slabe - hidrocarbonat de sodiu, soluția de amoniac, tetraborat de sodiu.

Efecte. Antiseptic și dezinfectant față de majoritatea microorganismelor; iritant; antiinflamator, cauterizant; de curățare.

Indicații:
- hidroxid de calciu pentru activarea proceselor de regenerare și mineralizare a țesuturilor dentare;
- pentru reducerea procesului inflamator și desensibilizare (hidroxid de calciu);
- metoda biologică de tratament a cariei profunde și pulpitei (preparatele combinate - calicina, calmecina);
- pentru pansamente temporare endodontice (calicină, calmecină);
- spălături și aplicații pe mucoasa cavității bucale în inflamații;
- periodontite, periostite, abcese (sub formă de băi, hidrocarbonatul și tetraboratul de sodiu);
- în paradontoze prin diminuarea sensibilității țesuturilor dentare dure după faza de iritare (hidroxid de sodiu, carbonat de calciu și magneziu);
- prelucrarea mâinilor chirurgului (soluția amoniac).

Tetraboratul de sodiu se indică în: afecțiuni inflamatorii ale pielii, seboreea fieții și capului; eczemă, stomatită. Se folosește sub formă de soluții apoase pentru comprese locale, iar glicerinoase 2-4% - pe mucoase.

Metalele grele

Mecanismul de acțiune. Cationii sărurilor metalelor, reacționând cu citoplasma microbilor și țesuturilor organismului, formează albuminați și acid liber cu denaturarea proteinelor. Totodată, sedimentează proteinele și blochează grupările sulfhidrice ale sistemelor enzimatice ale protoplasmei bacteriilor. În concentrații mici provoacă tensiunea supericială (helificație) a protoplasmei celulare și posedă acțiune astrigentă (bacteriostatică). Mărirea concentrației contribuie la lezarea țesuturilor până la necroză – acțiune cauterizantă (bactericidă).

Compușii de mercur

În practica medicală se utilizează *sulfura de mercur*, care se aplică pe piele în caz de infecții parazitare cutanate și pediculoză. *Miercurul galben* sub formă de unguent se administrează în tratamentul blefaritelor și conjunctivitelor.

Preparatele de mercur au o toxicitate marcată și pot genera atât intoxicații acute, cât și cronice. Unul din cei mai toxici compuși este *diclorura de mercur (Sulema*[R]*)*, care are un grad înalt de disociere și un spectru larg de acțiune antimicrobiană. Totodată, în prezența proteinelor (puroi) activitatea antiseptică scade vădit. Se livrează sub formă de comprimate a câte 0,5 și 1g, care se dizolvă în 0,5 l sau 1 l de apă și se utilizează exclusiv pentru dezinfectarea obiectelor de uz casnic. În caz de intoxicație acută cu sărurile metalelor grele (inclusiv și compușii de mercur) antidotul principal

este *Unitiolul* – donator de grupări – SH (restabileşte activitatea enzimelor tiolice) şi complexonii – *Tetacin-calciu, Trilon – B* (sarea bisodică EDTA), care formează cu metalele grele şi sărurile lor complecşi hidrosolubili. Ultimii se elimină rapid din organism.

Compuşii de argint

Posedă proprietatea de a denatura proteinele, manifestând acţiune bactericidă *faţă de microorganisme. În concentraţii mici exercită acţiune astrigentă şi antiinflamatoare* asupra ţesuturilor organismului, iar în doze mari – cauterizantă.

Nitratul de argint se prescrie sub formă de soluţie hidrică de 2–10%, unguent de 1–2% în tratamentul eroziilor, ulcerilor, granulaţiilor multiple, în practica oftalmologică – pentru profilaxia blenoragiei la nou-născuţi (soluţie de 2%) şi, de asemenea, sub formă de creion cu nitrat de argint pentru cauterizare. Acţiune antiseptică, astrigentă şi antiinflamatoare posedă soluţiile coloidale de argint – protargolul (proteinat de argint) şi colargolul (argint coloidal). Se utilizează sub formă de soluţie de 1-3% pentru spălătura vezicii urinare, în tratamentul cistitelor, uretritelor şi conjunctivitelor, rinitelor.

Preparatele de cupru şi de zinc

În cazul utilizării locale, în funcţie de concentraţie, exercită acţiune astrigentă, iritantă şi cauterizantă, iar la administrarea orală generează vomă.

Sulfatul de cupru, în calitate de preparat antiseptic şi astrigent (sub formă de soluţie de 0,25%), se utilizează în bolile oftalmice, pentru spălături în uretrite şi vaginite, în caz de arsură a pielii cu fosfor sau în calitate de antidot în intoxicaţii cu fosfor.

Sulfatul de zinc exercită acţiune bacteriostatică. De rând cu utilizările terapeutice caracteristice sulfatului de cupru, se indică în tratamentul fistulelor şi ulcerelor gastrice.

Oxidul de zinc se livrează sub formă de unguente, paste, pudre de 10-20%. Se foloseşte în tratamentul afecţiunilor cutanate.

Nitratul de bismut ocupă un loc intermediar în calitate de preparat antiseptic şi dezinfectant. Preparatele coloidale ale nitratului de bismut (*De-Nol®*) se folosesc în tratamentul ulcerului gastroduodenal (inclusiv posedă acţiune antimicrobiană faţă de *Helicobacter pylori*).

Derivaţii fenolului ca antiseptice şi dezinfectante

În acest grup de preparate antiseptice şi dezinfectante sunt incluse produsele, care au la baza structurii chimice inelul benzoic. Primul preparat din acest grup a fost *fenolul* (*acidul carbolic*). La compuşii aromatici se referă, de asemenea, *resorcina, crezolul, tricrezolul, timolul, eugenolul, policrezulenul.*

Mecanismul de acţiune. Datorită lipofilităţii, penetrează membrana celulară, denaturează proteina citoplasmatică, ceea ce contribuie la nimicirea microorganismelor. În acelaşi timp, activitatea antimicrobiană a fenolului este determinată de acţiunea deprimantă asupra enzimelor, îndeosebi a dehidrogenazei. Soluţia de fenol de 3-5% posedă activitate bactericidă marcată faţă de formele vegetative ale microorganismelor. Uleiul, alcoolul, bazele reduc proprietăţile bactericide ale fenolului.

Efecte adverse. Acţiunea bactericidă exprimată, concomitent cu toxicitatea înaltă a fenolului, limitează utilizarea lui în caliate de antiseptic.

Indicaţii. Dezinfecţia şi conservarea unor preparate medicamentoase.

Crezolii (*metilfenolii*) sunt de trei ori mai activi decât fenolul. Combinarea fenolului şi tricrezolului – *Ferezolul* – se foloseşte pentru combaterea papiloamelor, verucilor, calosurilor uscate şi condiloamelor acuminate.

Policrezulenul (vagotil) exercită acţiune bactericidă şi trichomonacidă şi se utilizează topic în tratamentul eroziunilor colului uterin şi vaginului, inlamaţiei uretrei, vaginului şi colului uterin.

Resorcina, sub formă de soluţii hidrice şi alcoolice de 2-5%, unguentelor şi pastelor de 5-10-20%, se prescrie în dermatologie (eczemă, prurit, seboree, afecţiuni micotice).

În calitate de preparat dezinfectant se foloseşte *gudronul*. Se obţine prin distilarea uscată a mesteacănului sau pinului. În componenţa gudronului sunt incluşi fenoli, crezoli, gudron şi alţi compuşi aromatici. Concomitent cu efectul antimicrobian, gudronul posedă acţiune insecticidă, anestezică locală şi, de asemenea, keratoplastică şi keratolitică. Gudronul intră în componenţa unguentului Vişnevski şi Wilkinson. Se aplică extern sub formă de unguente de 20-30%, linimente în tratamentul eczemei, scabiei, micozelor cutanate etc.

Eugenolul constituie circa 80% din uleiul de cuişoare; manifestă acţiune antiseptică, revulsivă, anestezică locală.

În stomatologie se foloseşte ca component al unor paste dentare, iar în asociaţie cu oxidul de zinc pentru obturarea de bază şi a pulpei expuse dureroase.

Ihtiolul este obţinut prin distilarea uscată a unor forme de calcar şistos, care conţin reziduuri petrificate de peşte. În componenţa lui sunt incluşi compuşii aromatici, hidroaromatici şi sulful. Este bine absorbit de tegumente, cauzând iritaţie neînsemnată cu atenuarea ulterioară a sensibilităţii algice a pielii. Ihtiolul se indică în procesele inlamatorii ginecologice şi dermatologice sub fromă de supozitorii vaginale a câte 0,2 – 0,3 g, unguente şi paste de 10-30%.

Derivaţii nitrofuranului

Structura chimică a preparatelor antimicrobiene din această grupă se caracterizează prin prezenţa nitrogrupării ($-NO_2$) în nucleul furanic. La derivaţii nitrofuranului se referă: nitrofuralul (Furacilină[R]), furazolidonul, nitrofurantoina (Furadonină[R]), furazidina (Furagină[R]).

Mecanismul de acţiune. Restabilirea nitrogrupării în aminogrupă şi, de asemenea, deteriorarea unui şir de sisteme enzimatice ale microorganismelor inhibă respiraţia celulară, împiedică transferul electronilor de la enzimele flavinice la citocrom, ceea ce contribuie la dereglarea creşterii şi multiplicării microbilor.

Derivaţii nitrofuranului posedă un spectru larg de acţiune antimicrobiană. Faţă de ei sunt sensibile bacteriile gram-pozitive şi gram-negative, virusurile, protozoarele, fungile. Rezistenţa microorganismelor faţă de derivaţii nitrofuranului se dezvoltă lent. De aceea, acest grup de preparate se utilizează în maladiile infecţioase, agenţii patogeni ai cărora sunt rezistenţi faţă de antibiotice şi sulfanilamide.

Nitrofuralul, sub formă de soluții apoase și alcoolice (0,01%), și unguente (0,2%), se utilizează extern pentru spălătura plăgilor, mucoaselor, cavităților și peroral sub formă de comprimate a câte 0,1g.

Furazolidonul sub fromă de soluție se aplică local pentru irigații în caz de combustii, infectarea plăgilor și, de asemenea, se administrează oral sub formă de comprimate a câte 0,05 și 0,1g (activitate antitrihomonadică și antilamblică).

Coloranții

Aceasăt grupă de preparate cu structură chimică diversă sunt preponderent active față de microflora gram-pozitivă. Coloranții ocupă un loc intermediar între preparatele antiseptice și chimioterapice.

Clasificarea coloranților:

1. *Derivații acridinici* – acridina, etacridina.
2. *Derivații azolici* – fenazopiridina.
3. *Derivații de trifenilmetan* – cristal violet, verdele de briliant (metilrosanilina).
4. *Derivații de fenotiazină* – albastru de metilen (metiltionina).
5. *Derivații de pirimidină* – hexatidină.

Mecanismul de acțiune. Cationii coloranților substituie hidrogenul din compușii necesari pentru activitatea vitală a microorganismelor. În plus, coloranții formează complecși nedisociabili cu grupările acide ale mediatorilor și aminoacizilor, fapt ce deregleazâ metabolismul substanțelor, determinând moartea microorganismelor. Manifestă acțiune bacteriostatică.

Verdele de briliant este un antiseptic foarte activ și acționează relativ repede. Preparatul influențează nefast asupa stafilococului auriu în mediul apos. Sub formă de soluție apoasă sau alcoolică de 1-2% se folosește în tratamentul piodermiilor, blefaritei, cheilitei, combustiilor. Activitatea antimicrobiană a preparatului crește în mediul alcalin, însă scade corespunzător în prezența substanțelor organice (ser).

La derivații acridinei se referă *lactatul de etacridină* (*Rivanol®*). Activitatea lui antimicrobiană este preponderent marcată față de streptococi, nu se modifică în prezența proteinelor. Este puțin toxic, nu irită țesuturile la aplicarea topică, activitatea lui crește în mediul alcalin. Se utilizează sub formă de soluție de 0,1-0,25% în tratamentul afecțiunilor inflamatorii ale mucoaselor. Lactatul de etacridină se întrebuințează, de asemenea, în chirurgie, ginecologie, urologie, oftalmologie.

Albastrul de metilen este mai puțin activ, decât ceilalți coloranți, activitatea lui antimicrobiană descrește în prezența proteinelor. Preparatul este un acceptor și donator al hidrogenului în organism și posedă proprietăți de oxido-reducere, ceea ce argumentează utilizarea lui în tratamentul unor intoxicații în calitate de antidot. Astfel, în intoxicația cu cianuri se administrează intravenos 50-100 ml soluție apoasă de 1% sau soluție de glucoză de 25% (cromosmon). Concentrațiile înalte de preparat transformă hemoglobina în methemoglobină. Albastrul de metilen se indică, de asemenea, în intoxicațiile cu nitrați și amoniac. Soluțiile lui de 0,5-2% se utilizează în tratamentul stomatitei aftoase, combustiilor și, de asemenea, în alte procese inflamatorii ale tegumentelor și mucoaselor.

Cristalul violet (violet de genţiană) se utilizează în plăgi infectate; escare, ulcere; dermatite, dermatomicoze; stomatite, infecţii streptococice sau fungice ale mucoasei bucale. Amestecul de violet de genţiană şi acriflavină se indică pentru aplicaţii în benzenarele septice şi tratamentul gingivitei ulcero-membranoase.

Hexetidina (stomatidină, hexoral) este derivat de pirimidină cu proprietăţi antiseptice, cu spectru larg, care omoară 97,5% din bacterii şi 99% din virusurile din cavitatea bucală. Posedă, de asemenea, acţiune astringentă, mucilaginoasă, hemostatică, analgezică şi deodorantă. Durata efectului constituie 10-12 ore.

Indicaţii. Boli inflamatorii ale cavităţii bucale (stomatite, afte, gingivită, paradontoză, paradontopatii etc) şi faringelui (tonzilită, faringită); candidoze ale cavităţii bucale şi faringelui; hemoragii gingivale; igiena cavităţii bucale (în afecţiuni cu miros neplăcut).

Alcoolii

În practica medicală se utilizează alcoolul etilic în calitate de substanţă medicamentoasă cu acţiune antiseptică, iritantă, cauterizantă, în calitate de solvent şi substanţă extractivă.

Preparatele: alcool etilic, izopropanol, benzilalcool, feniletanol, fenoxietanol, cloroform.

Mecanismul de acţiune. Activitatea antimicrobiană este determinată de proprietatea alcoolului etilic de a deshidrata ţesuturile şi de a provoca denaturarea proteinelor germenilor patogeni. Cea mai pronunţată activitate antimicrobiană este caracteristică alcoolului etilic de 70%. Concentraţiile alcoolului etilic cuprinse între 80-90% în mediul proteic formează cheaguri, în interiorul cărora pot să fie viabile bacteriile vii. Alcoolul etilic de 70% nu provoacă coagularea proteinelor şi pătrunde în profunzimea ţesuturilor.

Efecte. Antiseptic şi dezinfectant (bacterii gram$^+$ şi gram$^-$, micobacterii, fungi, virusuri); astringent; iritant; ameliorare a troficii ţesuturilor; revulsiv; antihidrotic; anestezic local.

Se foloseşe pentru prelucrarea aseptică a mâinilor, câmpului operator, iar în industria chimico-farmaceutică – în calitate de extracţie lichidă pentru prepararea tincturelor, extractelor, preparatelor antiseptice. Pentru sterilizarea instrumentariului chirurgical se utilizează alcooul etilic de 90-96%, iar soluţia de 95% - pentru prelucrarea ţesuturilor dure ale dinţilor.

Aldehidele

(aldehida formică, noxitolina, metinamina)

Aldehida formică (formaldehida) este un gaz incolor cu miros pronunţat, bine solubil în apă. În practica medicală se foloseşte soluţia apoasă de 40% cu miros asfixiant, care este denumită *Formalină*[R]. Pentru preîntâmpinarea polimerizării şi inactivării în soluţia de formalină se adaugă acid formic şi alcool metilic. Formalina posedă activitate antimicrobiană marcată, influenţează nefast nu numai asupra formelor vegetative, dar şi sporulate ale bacteriilor.

Mecanismul de acţiune. Fiind lipofilă, formaldehida pătrunde în celula microbiană, formează complecşi cu aminogrupele proteinelor, provocând denaturarea

lor, ceea ce contribuie la destrucția citoplasmei și moartea celulei. Formaldehida posedă acțiune iritantă, astringentă, tanantă și dezinfectantă. Capacitatea preparatului de a absorbi apa de pe straturile superficiale ale celulelor contribuie la indurarea și uscarea pielii. Ultima se utilizează în tratamentul transpirației abundente a pielii și, în acest scop, se folosește soluția de formalină de 3-5% (preparatul oficinal – *Formidon*[R]). Formaldehida se utilizează pentru dezinfectarea încăperilor, instrumentelor (soluție de 0,5-1%) și pentru prelucrarea mâinilor.

În practica stomatologică formalina este întrebuințată pentru dezinfectarea canalului radicular, necrotizarea pulpei și pentru prepararea pastelor mumifiante (*Rezorcin-formalinică*[R], *Rezorform*[R], *Foredent*[R]).

Noxitolina – eliberează lent aldehida formică și se folosește pentru irigarea cavităților organismului și fistulelor.

Metanamina (hexametilentetramina) – în mediul acid eliberează aldehida formică. Se folosește în infecțiile căilor urinare, mai rar biliare, intern sau i/v (sol. 40% - 5-10 ml), unde în mediul acid se discompune cu eliberarea substanței active.

Lizoformul – soluție alcoolică a aldehidei formice în săpun. Se utilizează ca dezinfectant, antiseptic sub formă de soluții 1-4%.

Uleurile volatile ca antiseptice

Sunt amestecuri de substanțe de natură terpenoidă cu miros și gust caracterstic.

Uleiul de tim se obține din *Thymus vulgaris* și conține 20-30% de timol. Exercită efecte: antibacterian intens, fungicid, antihelmintic, anestezic local, antipruriginos, stimulează SNC, expectorant. Se indică local sub formă de soluții alcoolice, unguente 1-5%, gargarisme.

Uleiul de cuișoare se obține din mugurii plantei tropicale *Eugenia caryophyllate* și conține 70-95% lugenol.

Posedă acțiune: antiseptică, anestezică locală (datorită liposolubilității și afinității față de fibrele nervoase); stimulează dezvoltarea odontoblaștilor; expectorantă. Se folosește în stomatologie ca antiseptic și anestezic local la prepararea pastelor dentare.

Uleiul de scorțișoară se obține din scoarța plantei *Cinnamomum ceylanicum* și conține 70% de aldehidă cinamică. Manifestă efecte: antibacterian, fungicid, antiseptic, expectorant.

Uleiul de eucalipt se obține din frunzele de *Eucalyptus glubulus* și conține eucoliptol, pinen. Exercită efecte: bacteriostatic, hiperemiant, expectorant. Se utilizează inhalator.

Uleiul de mentă se obține din frunzele de *Mentha piperita* și conține mentol, aldehide, acizi, terpene. Posedă acțiune: antibacteriană, antifungică, anestezică locală, antipruriginoasă, antispastică, coleretică, antiflatulentă. Se utilizează în diverse patologii conform acțiunilor menționate.

Biguanidele ca antiseptice

Clorhexidina interacționează cu fosfolipidele membranare acide cu afectarea enzimelor membranare, transportului ionilor, aminoacizilor și nucleotidelor.

Exercită efect antiseptic și dezinfectant față de bacteriile gram⁺ și gram⁻, iar față de fungi, micobacterii, spori, virusuri - variată sau slabă.

Indicații:

- prelucrarea mâinilor și câmpului operator (sol. 2-4%);
- păstrarea instrumentarului (sol.0,5%);
- uretrite, irigații ale vezicii urinare;
- prelucrarea plăgilor, combustiilor în dermatologie, otorinolaringologie;
- în oftalmalogie în calitate de conservant pentru colire;
- gingivite, stomatite, carii dentare;
- băi bucale pentru preîntâmpinarea sedimentului dentar (sol. 0,06%);
- prelucrarea canalelor radiculare în periodontite (sol. 0,5%);
- gargarisme zilnice pentru reducerea plăcii bacteriene (sol. 0,2-1%);
- antisepsia canalelor (sol. 1,5% cu cetrimida);
- pentru diminuarea plăcii bacteriene și frecvenței gingivitei (pasta 1%).

Reacții adverse. Reacții alergice; iritație locală; depuneri de tartru dentar; colorarea dinților, limbii și materialelor stomatologice protetice; tulburări ale gustului; senzații de arsuri ale limbii; inflamația parotitelor.

Antiseptice de origine vegetală

Clorofiliptul conține clorofila din frunze de eucalipt (*Eucalyptus globulus Labill.*). Manifestă acțiune antibacteriană.

Indicații. Soluția uleioasă – eroziunile colului uterin. Soluția alcoolică – arsuri, ulcere trofice, eroziuni ale colului uterin, septicemie stafilococică, peritonită, pleurezie, pneumonie.

Novoimanina este un preparat antibacterian obținut din sunătoare *(Hypericum perforatum L.)*.

Indicații. Procesele supurativo-inflamatorii ale pielii și hipodermului, arsuri, osteomielită ș.a. Se aplică topic sub formă de bandaje și picături.

Detergenții

Reprezentanții acestui grup sunt tensioactivi și posedă proprietăți bactericide și emulgante. După structura chimică majoritatea sunt baze amoniacale cuaternare.

Clasificarea detergenților

1. Anionici

a) săpunurile metalelor cu acizii grași saturați și nesaturați;

b) sulfați și sulfonați – eteri ai alcoolilor grași.

2. Cationici: clorură de benzalconiu, cetrimidină, cetilpiridiniu, dequaliniu, etoniu.

3. Neionici: polisorbanți din seria Tweene.

4. Amfoteri: dodicina (compuși de tip Tego).

Mecanismul de acțiune al detergenților este determinat de capacitatea lor de a se adsorbi pe supafața microorganismelor, reducând tensiunea superficială a membranelor celulare și provocând eliminarea substanțelor biologic active în mediul

ambiant („şoc osmotic"). Detergenţii cationici sunt întrebuinţaţi pentru prelucrarea mâinilor personalului medical înainte de intervenţia chirurgicală şi pentru pregătirea câmpului operator, sterilizarea mănuşilor de cauciuc şi instrumentarului chirurgical (degmicid, cerigel, rocal). În practica stomatologică detergenţii superficiali se utilizează pentru prelucrarea mucoasei cavităţii bucale în cadrul proceselor inflamatorii şi, de asemenea, pentru spălarea cavităţilor carioase şi a canalelor radiculare, dezinfectarea materialelor şi instrumentelor.

Detergenţii anionici

I. Săpunurile:

1) Alcaline - sărurile de sodiu şi de potasiu ale acizilor graşi (stearat, palmitat, laurinic, oleinic) şi ale unor acizi anorganici;
   a) tari - sărurile de sodiu;
   b) moi - sărurile de potasiu.
2) Metalice - sărurile metalelor bivalente.
3) Organice - trietanolamina stearat.

II. Sulfaţii şi sulfonaţii: laurilsulfat de sodiu, laurilsulfonat de sodiu; trietanolamina laurilsulfat; dodecilsulfonat de sodiu.

Mecanismul de acţiune. Formează anioni în mediu hidric cu diminuarea tensiunii de suprafaţă; emulsionează lipidele, formează spumă care mecanic îndepărtează microorganismele, epiteliul descuamat etc.

Efecte. Antiseptic şi dezinfectant, detergent şi de emulgare; iritant; cheratolitic.

Indicaţii. Prelucrarea tegumentelor, seboree grasă, dermatita seboreică, acnee; în calitate de keratolitic în psoriazis, eczema descuamativă, ihtioză etc.; pungi supurative sau osteoextracţie (sol.1-4% recinoleol de sodiu); component al pastelor dentare curativ- profilactice (ricinoleol şi laurilsulfonat de sodiu).

Detergenţii cationici

- benzalconiu clorură (rocal, farmatex, zefiran etc.);
- cetrimidină (cetavulon etc.);
- cetilpiridiniu (metocet, cerigel etc.);
- dequaliniu (codecam, decaderm etc.);
- etoniu;
- preparate combinate: septolete, laripront, hexaliz etc.

Mecanismul de acţiune. Formează cationi ce modifică tensiunea superficială cu dereglarea permeabilităţii membranei celulare şi osmolarităţii; inhibă unele sisteme enzimatice pe care le fixează prin adsorbţie sau datorită sarcinilor electrice; precipită proteinele (la concentraţii mari).

Efectele. Antiseptic şi dezinfectant; detergent şi de emulgare; spermicid (benzalconiu); deodorant; anestezic local; regenerator.

Indicaţii:

- sterilizarea materialelor, instrumentelor, aparatelor;
- prelucrarea mâinilor, câmpului operator;

- spălături ale cavității bucale în procese inflamatorii;
- prelucrarea cavităților carioase și canalelor corneale;
- tratamentul unor infecții buco-faringiene (stomatite, gingivite ulceroase, angina Vincent, candidoza bucală etc.);
- profilaxia infecțiilor după extracții dentare, spălături în chirurgie, ORL, ginecologie, dermatologie;
- în afecțiunile cu miros neplăcut din gură (septolete, laripront, hexaliz);
- în pastele pentru plombarea canalelor dentare (etoniu);
- prelucrarea plăgilor, combustiilor, ulcerilor trofice, tisulare etc.

Etoniul – compus biscuaternar de amoniac. Preparatul exercită acțiune bactericidă și bacteriostatică, anestezică locală, stimulează regenerarea plăgilor. Se utilizează sub formă de soluție de 0,5–1% și pastă de 7% în chirurgie, stomatologie, obstetrică și ginecologie.

Miramistina exercită acțiune antibacteriană asupra microorganismelor gram-pozitive și gram-negative, posedă acțiune antimicotică față de *Aspergillus Candida* etc. Reduce rezistența bacteriilor față de antibiotice. Activează procesele de regenerare.

Indicații. Se indică în tratamentul combustiilor, plăgilor infectate, piodermiilor, candidomicozelor tegumentelor și mucoaselor, profilaxia bolilor sexual transmisibile.

Tabelul 82

Preparate antiseptice și dezinfectante

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Soluția de peroxid de hidrogen diluată *Sol. Hydrogenii peroxydi dilutae*	Soluție oficinală (3%)	Extern. Pentru gargarizme câte 1 lingură de masă la 200 ml apă
2.	Soluție de peroxid de hidrogen concentrată *Sol. Hydrogenii peroxydi concenrata*	Soluție oficinală (27,5-31%)	Extern (pentru depigmentare)
3.	Permanganat de potasiu *Kalii permanganas*	Pulbere. Soluție 0,01-0,1-0,5-2-5%	Pentru spălături și gargarizări
4.	Clorhexidină *Chlorhexidinum*	Flacoane sol. 20%- câte 0,5; 3 și 5 l	Se aplică topic în calitate de dezinfectant și antiseptic
5.	Cloramină *Chloraminum*	Pulbere. Soluție, 0,5-2%	Pentru prelucrarea mâinilor
6.	Soluție alcoolică de iod *Sol. Iodi spirituosae*	Fiole, sol. 5% – 1ml. Flacoane, 10 ml și 15ml	Pentru gargarizări și badijonarea pielii
7.	Iodicerină *Joddicerinum*	Flacoane, 25 mg	Se aplică extern în dermatologie, ginecologie, chirurgie
8.	Acid boric *Acidum boricum*	Pulbere. Soluție, 2-4% Ung., 5-10%	Pentru gargarizări și badijonarea pielii

9.	Unguent de mercur galben *Hydrargyri oxydum flavum*	Unguent oficinal (2%)	Unguent oftalmic
10.	Nitrat de argint *Argenti nitras*	Soluție 1-2-0,05%	Picături oftalmice
11.	Sulfat de cupru *Cupri sulfos*	Pulbere. Soluție 0,25-1 %	Picături oftalmice 1%, Penru prelucrarea pielii
12.	Sulfat de zinc *Zinci sulas*	Sol. 0,25 – 0,5%	Picături oftalmice
13.	Oxid de zinc *Zinci oxydum*	Unguent oficinal (10%)	Extern
14.	Furazolidon *Furazolidonum*	Comprimate, 0,05 și 0,1g. Sol. apoasă, alcoolică, 1-2 %	Peroral, câte 0,1 g de 2 ori pe zi
15.	Verde de briliant *Viride nitens*	Flacoane, 15 ml și 20 ml	Pentru prelucrarea pielii
16.	Albastru de metilenă *Methylenum coeruleum*	Soluție, 1% - 20 și 50 ml	De administrat câte 50 ml. Pentru prelucrarea pielii
17.	Alcool etilic *Spiritus aethylicus*	70 % - 96 %	Pentru prelucrarea pielii și instrumentelor
18.	Etoniu *Aethonium*	Soluție, 0,02%-1%. Unguent, 0,5-2%. Pastă, 7%	Pentru prelucrarea pielii. Pentru plombarea canalelor dentare
19.	Cerigel *Cerigelum*	Flacoane 400 ml	Pentru prelucrarea pielii
20.	Formaldehidă *Formaldehydum*	Sol. 1%-50 și 100 ml.	Pentru prelucrarea instrumentelor
21.	Miramistină *Myramistinum*	Unguent 0,5%	Pentru tratamentul plăgilor infectate

Capitolul XVIII. ANTIBIOTICELE

18.1. Definiție. Particularitățile generale și clasificarea antibioticelor

Antibioticele sunt substanțe chimice de origine biologică, produse de diverse specii de microorganisme (bacterii, fungi, actinomicete), semi- sau sintetice, care posedă proprietăți bacteriostatice sau bactericide. Se folosesc în tratamentul afecțiunilor infecțioase, parazitare și ale unor boli oncologice. De regulă, antibioticele acționează asupra celulei bacteriene prin mecanisme specifice, fiind păstrată viabilitatea celulelor gazdă (tab. 85).

Spre deosebire de substanțele medicamentoase cu acțiune farmacologică reglatoare asupra proceselor fiziologice ale macroorganismelor, pentru antibiotice sunt inerente unele particularități:

1. Punctul-țintă de acțiune al antibioticelor este situat nu în țesuturile umane (sau animale), dar se află în celula microorganismului.
2. Activitatea antibioticelor nu este stabilă, ci scade la administrarea îndelungată a lor din cauza rezistenței dobândite.
3. Microorganismele, care au devenit rezistente la antibiotice, prezintă pericol nu numai pentru pacienții la care au fost administrate, dar și pentru multe alte persoane îndepărtate în timp și spațiu.
4. Pentru multe substanțe antimicrobiene este caracteristic „efectul postantibiotic". Antibioticele își exercită efectul specific și după ce concentrația plasmatică a scăzut sub concentrația minimă inhibitoare (eritromicina etc.).

Se cunosc câteva principii de clasificație ale antibioticelor.

I. În funcție de structura chimică:

1. **Antibiotice β-lactamice** (penicilinele, cefalosporinele, carbapenemele, carbacefemele, monobactamele, tribactamii). În structura lor conțin un inel β-lactamic.
2. **Aminoglicozidele** (streptomicina, gentamicina, amikacina, tobramicina etc.). Conțin molecule de aminozaharide.
3. **Macrolidele** (eritromicina, oleandomicina, josamicina, midecamicina etc.). O parte componentă a structurii lor o constituie un inel lactonic macrociclic. **Azalidele** – azitromicina (Sumamed^R) spre deosebire de macrolide, conține un inel nu cu 14, dar 15 monoame (șiruri neîntrerupte) cu heteroatomi de azot și oxigen.
4. **Lincosamidele** (lincomicina, clindamicina). Lincomicina este un antibiotic natural produs de *Streptomyces lincolniensis,* iar clindamicina – un analog semisintetic al lincomicinei (7-clordezoxid).

5. **Sinergistinele** (pristinamicină, virginamicină).
6. **Cloramfenicolul şi analogii săi** (Levomicetină[R]).
7. **Tetraciclinele** (tetraciclina, doxiciclina clorhidrat, oxitetraciclina etc.). Structura de bază o constituie un şir din patru inele condensate a câte şase catene.
8. **Polipeptidele** (polimixina B şi polimixina M, colistina, bacitracina) sunt produse din bacteriile de sol, în structura cărora intră reziduuri de polipeptide.
9. **Glicopeptidele** (vancomicina, ristomicina, teicoplanina) - produse organice compuse din glucide şi peptide.
10. **Antibiotice din diverse grupe**:
    - **Derivaţii acidului fuzidinic** (fuzidina).
    - **Ansamicinele** (rifampicina, rifamicina, rifaximina, rifabutina).
    - **Polienele** (nistatina, levorina, grizeofulvina, natamicina, amfotericina B).
    - **Alte antibiotice** (cicloserina, fosfomicina, capreomicina, fuzafungina, mupirocina).

II. După mecanismul acţiunii *(*după S. M. Drogovoz, 2000*)*:

A) Bactericide – în urma interacţiunii cu microorganismele provoacă peirea lor (efect letal). Antibioticele bactericide (de ex. penicilinele, cefalosporinele, aminoglicozidele, polimixinele, rifampicina) produc distrugerea germenilor, necesitând astfel o participare mai redusă a mijloacelor naturale de apărare ale organismului Se preferă în caz de imunodeficienţă, în cursul tratamentului cu citostatice, cu glucocorticoizi (au acţiune imunodeprimantă), la sugari, bătrâni, în cazuri supraacute, infecţii deosebit de grave, infecţii trenante, cu recăderi, la purtătorii de bacili pentru sanarea focarelor.

1. *Inhibitoarele sintezei componentelor membranei celulare*: beta-lactaminele, glicopeptidele, fosfomicina.
2. *Compuşii care afectează funcţiile membranei citoplasmatice:* polimixinele, gramicidina, cicloserina.
3. *Deprimantele sintezei proteinelor şi inhibitoarele ADN-hidrazelor bacteriilor*: azalidele, aminoglicozidele, rifampicinele.

B) Bacteriostatice – antibioticele care deprimă multiplicarea microorganismelor. Antibioticele bacteriostatice (de ex. tetraciclinele, cloramfenicolul, eritromicina, lincomicina) inhibă multiplicarea germenilor şi îi fac vulnerabili la forţele de apărare ale organismului. Sunt indicate în infecţiile uşoare sau medii şi trebuie evitate în situaţiile în care mijloacele de apărare ale organismului sunt deficitare.

4. *Compuşii care afectează funcţia ribozomilor bacterieni cu inhibarea sintezei proteinelor şi acizilor nucleici:* cloramfenicolul, macrolidele, lincosamidele, fuzidina, tetraciclinele etc.

Antibioterapia şi **chimioterapia** trebuie să se bazeze pe un diagnostic just, medicamentele trebuie alese bine şi administrate corect.

a) alegerea medicamentului cel mai potrivit se realizează în funcție de testarea sensibilității/rezistenței germenilor prin antibiogramă. În unele cazuri se poate administra medicamentul și fără antibiogramă, în baza unui diagnostic prezumptiv, stabilit conform datelor clinice și de laborator. Dacă trebuie schimbat antibioticul sau chimioterapicul aceasta nu trebuie să se facă imediat, ci după 2-3 zile.

b) efectele nedorite ale medicamentelor – pot limita administrarea unor antiinfecțioase.

- *nefrotoxicitatea* – caracterizează toate aminoglicozidele, polimixinele, cefalosporinele din generația I, amfotericina, rifampicina, sulfamidele.
- *hepatotoxicitatea* – apare după administrarea tetraciclinelor în doze mari în cursul sarcinii, la rifampicină, la eritromicină estolat.
- *mielotoxicitatea* – la cloramfenicol, sulfamide, cotrimoxazol.
- *neurotoxicitatea* – de ex. aminoglicozidele și polimixinele sunt ototoxice; penicilinele în doze mari pot provoca convulsii; sulfamidele și derivații de nitrofuran pot cauza leziuni polinevritice; cloramfenicolul deprimă centrii vitali la nou-născuți, producând sindromul cenușiu; etambutolul produce nevrita optică retrobulbară; saprosanul cauzează neuropatie mielooptică subacută.
- *reacția Herxheimer* sau reacția de exacerbare este rezultatul distrugerii masive de germeni, cu eliberare de endotoxine și se manifestă prin acutizarea fenomenelor inflamatorii în jurul focarelor infecțioase (se atenuează prin administrarea de doze mai mici și asocierea corticoterapiei).
- *reacțiile alergice* – la peniciline.
- *disbioza* – cu alterarea florei saprofite, ce deschide calea unor suprainfecții (la antibioticele cu spectru larg).
- *rezistența microbiană*

c) modul de administrare al medicamentului antiinfecțios cuprinde calea de administrare, posologia, ritmul administrării și durata tratamentului:

- *calea de administrare* este importantă pentru asigurarea unei concentrații superioare la nivelul focarului infecțios. Se preferă calea parenterală la cele care nu au o biodisponibilitate potrivită, în caz de urgență. Calea perfuzabilă se alege când sunt necesare doze foarte mari.
- *posologia* depinde de localizarea și gravitatea infecției. În cazul infecțiilor localizate în țesuturi slab vascularizate de ex. valvele cardiace, meningele, e nevoie de doze mari. În unele situații trebuie ca doza să fie stabilită în funcție de greutatea corporală.
- *ritmul administrării* depinde de timpul de înjumătățire și de fixarea de proteinele plasmatice și din țesuturi a medicamnetului. La cele cu $T_{1/2}$ sub 2 ore administrarea se face la 4-6 ore interval; la cele cu $T_{1/2}$ cuprins între 2 și 9 ore se administrează la 8 ore interval (3 prize pe zi); dacă $T_{1/2}$ este de 10-14 ore se administrează în 2 doze pe zi, iar dacă $T_{1/2}$ este peste 14 ore se dă o singură priză pe zi.
- *durata tratamentului* – în cazuri acute, de obicei, se administrează 5 zile, și încă 3 zile după defervescență. În cazuri grave tratamentul durează 14 zile,

în infecții septice 3-4 săptămâni, în infecții trenante (endocardite, osteomielite) 4-6 săptămâni, iar în infecțiile cronice (tuberculoză, micoze) – luni de zile.

- *anumite condiții patologice*, cum ar fi afectarea ficatului sau rinichiului, pot influența posologia, de exemplu pentru medicamentele care se excretă activ în rinichi în caz de insuficiență renală cronică se impune scăderea dozelor și creșterea intervalului dintre administrări. Astfel, în insuficiență renală cronică aminoglicozidele se administrează la intervale de 72-96 ore, polimixina E - la 60-90 ore, cefalosporinele din generația I – la 8-12 ore interval.

d) distribuția medicamentului în organism:

- *în lichidul cefalorahidian* – medicamentele care pătrund ușor și în concentrație mare în lichidul cefalorahidian și creier sunt cloramfenicolul, cefalosporinele din generația a III-a, cotrimoxazolul, metronidazolul, rifampicina, izoniazida, fluorochinolonele. Cele care pătrund mai greu, dar pot, totuși, realiza concentrații eficiente în condiții de inflamație sunt penicilina G, ampicilina, tetraciclinele. Medicamentele care nu traversează bariera hematoencefalică și se pot administra numai intrarahidian în meningite sau abces cerebral sunt aminoglicozidele și polimixinele.
- *în bilă* realizează concentrații active următoarele antibiotice: ampicilina, eritromicina, tetraciclinele, cotrimoxazolul, rifampicina, cefoperazona.
- *în urină.* Eliminarea urinară este importantă în pielonefrite și cistite. Medicamentele care ajung în concentrație mare în urină și acționează mai ales la pH-ul bazic sunt aminoglicozidele și eritromicina; cele care pătrund în urină și acționează la pH neutru sunt cotrimoxazolul, cefalosporinele, rifampicina, tetraciclina, dar și aminoglicozidele. La pH-ul acid acționează ampicilina, oxacilina, carbenicilina, polimixinele, acidul nalidixic, nitrofurantoina, metenamina (aceasta exclusiv).

e) asocierea antiinfecțioaselor. De obicei, se preferă monoterapia, cu excepția tuberculozei unde se administrează scheme cu 2-3-4 medicamente sau a unor combinații fixe (de ex. cotrimoxazolul). Scopurile asocierilor sunt pentru lărgirea spectrului antiinfecțios, în infecții cu germeni neidentificați, mixte; pentru întârzierea dezvoltării rezistenței; pentru a obține un sinergism și a crește astfel eficacitatea. Astfel, se indică doze individuale mai mici care permit reducerea efectelor adverse.

Exemple de asocieri **avantajoase**:

- *peniciline + aminoglicozide* – în endocardite,
- *oxacilină + gentamicină* – în infecții stafilococice grave,
- *ampicilină + gentamicină* – în infecții grave cu enterococ, listeria,
- *carbenicilină + gentamicină* - în infecții cu bacilul piocianic,
- *cefalosporine (cu excepția celor nefrotoxice) + aminoglicozide* – în infecții cu Klebsiella,
- *streptomicină + tertaciclină* – în tularemie, pestă,
- *streptomicină + sulfamide* – în bruceloză,
- *tetraciclină + sulfamide* – în holeră,

- *sulfamide cu eliminare lentă (sulfametin) + pirimetamină* – în toxoplasmoză,
- *metronidazol + cloramfenicol* sau *lincomicină* sau *clindamicină* – în infecții cu anaerobi gram-negativi.

Asocieri **dezavantajoase** sunt următoarele:
- două aminoglicozide deoarece se poate dezvolta rezistența la ambele, iar nefro- și neurotoxicitatea se sumează,
- aminoglicozide + polimixine - se asociază toxicitatea,
- eritromicină + lincosamide + cloramfenicol - scade eficacitatea, deoarece toate acționează la nivelul subunității ribozomale 50 S,
- tetraciclina + penicilinele (primul este bacteriostatic, iar ultimele acționează numai în faza de înmulțire a germenilor, deci scade eficacitatea).

f) utilizarea profilactică a antiinfecțioaselor e permisă numai în anumite cazuri bine stabilite și, anume:
- pentru prevenirea recidivelor reumatismului articular acut (se administrează benzatinbenzilpenicilina – *Moldamin*, o penicilină retard);
- în bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), se administrează la începutul sezonului rece;
- la persoanele cu imunitate deprimată pentru prevenirea complicațiilor infecțioase;
- în cazul unor intervenții chirurgicale pe un teren infectat – în caz de abces dentar, perforație abdominală, avort septic;
- chimioprofilaxia tuberculozei la contacții din focar;
- în colectivități de copii după apariția unui caz de meningită meningococică;
- în malarie în cazul deplasării în zone endemice.

18.2. Penicilinele

Antibioticele din acest grup se formează în culturile ciupercilor de mucegai *Penicillium*. După structura chimică sunt atribuite la acizii monobazici, ce conțin inele β-lactamic și tiazolidinic.

Pentru peniciline s-au constatat un șir de particularități: *a) acțiune bactericidă marcată; b) toxicitate infimă; c) biodisponibilitate înaltă la administrarea pe diferite căi; d) spectru terapeutic larg; e) sunt relativ ieftine și accesibile; f) alergie încrucișată între peniciline și, parțial, cu cefalosporinele (după S .M. Drogovoz, 2000).*

Clasificarea penicilinelor:

Se disting două grupe de peniciline:

I. Peniciline biosintetice (naturale):

1. *Cu acțiune de scurtă durată:*
- pentru administrarea parenterală: benzilpenicilina – sărurile de sodiu și de potasiu;
- pentru administrarea enterală: fenoxipenicilina, feneticilina.

2. *Cu acțiune îndelungată (depo-preparate):* benzatinbenzilpenicilina (bicilina-1; 3; 5), procainbenzilpenicilina.

II. Peniciline semisintetice:

1. *Antistafilococice* (rezistente față de beta-lactamaze): oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, nafcilina.

2. *Cu spectru larg de acțiune:*

- substanțe active ca atare: ampicilina, amoxicilina, epicilina, ciclacilina;
- promedicamente: pivampicilina, bacampicilina, talampicilina.

Antibioticele din această subgrupă sunt acidorezistente.

3. *Penicilinele active față de Pseudomonas* (inclusiv bacilul piocianic):

- carboxipeniciline: carbenicilina, ticarcilina;
- ureidopeniciline: piperacilina, azlocilina, mezlocilina.

4. *Peniciline active față de enterobacteriacee:*

- amidinopeniciline: mecilinam, pivmecilinam, temocilina.

5. *Peniciline semisintetice asociate:* ampicilina + sulbactamul (Unazină), amoxicilina + acidul clavulanic (Amoxiclav), ampicilina + oxacilina (Ampiox) și altele.

PENICILINELE BIOSINTETICE (NATURALE)

Mecanismul acțiunii tuturor penicilinelor este comun. Ele inhibă activitatea enzimelor, care asigură la etapa finală sinteza biopolimerului *peptidoglicanului* – componentul de bază al peretelui celular al microorganismelor ce duce la pieirea lor (efect bactericid). Întrucât peptidoglicanul și enzimele-țintă pentru peniciline nu sunt prezente în celulele gazdă penicilinele practic nu posedă toxicitate pentru macroorganisme.

Din penicilinele biosintetice (naturale) în practica medicală mai frecvent se întrebuințează sărurile de sodiu, potasiu, monohidrat al procainei și dibenzetilenaminei.

Farmacocinetica. Benzilpenicilinele practic nu se absorb din tractul gastrointestinal din cauza inactivării lor în mediul acid gastric și sub influența beta-lactamazelor microflorei intestinale. Pot fi administrate intramuscular, unele intravenos sau subarahnoidal. Parametrii farmacocinetici (timpul apariției concentrației maxime în sânge, durata acțiunii, frecvența administrărilor etc.) depind de particularitățile chimico-farmaceutice ale fiecărui antibiotic.

Farmacodinamia. La acțiunea benzilpenicilinelor sunt sensibile bacteriile aerobe și anaerobe, preponderent gram (+) – streptococi, pneumococi, enterococi, clostridiile gangrenei gazoase, tetanosului, botulismului, agentul cauzal al difteriei, agenții listeriozei; gram (-) – gonococi, meningococi, actinomicete, agenții patogeni ai sifilisului.

Indicații pentru administrare

1. Infecții provocate de streptococi (angine, plăgi purulente, septicemie, osteomielită, abcese, flegmoane, pneumonii, endocardite, meningite, otite etc.), pneumococi (pneumonii, artrite), meningococi.

2. În antrax, difterie, gangrenă, tetanos, gonoree, sifilis, leptospiroză, tifos recurent, actinomicoză.

Efecte adverse. Pot fi clasificate în ***sistemice*** și ***locale***. Deși penicilinele biosintetice sunt compuși cu o toxicitate foarte redusă, se pot produce o serie de efecte

adverse, dintre care unele cu risc vital, impunând fie prevenirea lor, fie intervenție terapeutică energică pentru amendarea lor.

Dintre efectele adverse ***sistemice*** grave menționăm: șoc anafilactic cu risc vital, convulsii, anemie hemolitică, reacție Iarisch-Herxhemer (febră, rigiditate, mialgie etc.) care poate să apară la 2-8 ore de la debutul tratamentului cu penicilină în sifilis; explicația este dată de liza masivă de treponeme, consecutiv administrării inițiale de benzilpenicilină. Prevenirea se poate realiza prin administrare inițială de corticoizi. Penicilinele provoacă sensibilizare alergică și reacții alergice încrucișate. Reacțiile alergice pot apare mai tardiv, cu manifestări cutanate și boala serului și dermatite de contact.

Dintre efectele adverse ***locale*** menționăm: durerea musculară la locul administrării, necroză și abcese musculare, precum și tromboflebită în cazul administrării intravenoase. În cazul administrării intratecale, ca urmare a efectelor iritante neuronale a penicilinei - convulsii.

Contraindicații. Hipersensibilitate individuală la preparat, micoze.

Benzilpenicilina (Penicilina G) este primul antibiotic introdus în terapeutică și păstrează și astăzi o importanță deosebită, cu toate progresele ulterioare ale antibioticoterapiei. Se utilizează sub formă de sare de sodiu și de potasiu. Se prezintă ca o pulbere albă cristalină, foarte solubilă în apă, care se dizolvă în momentul întrebuințării în soluție izotonă. Soluția se poate păstra la frigider. Se administrează parenteral (niciodată subcutanat, ci numai intramuscular și intravenos, inclusiv în perfuzii, când este nevoie de doze mari). Absorbția este rapidă după injectare i.m. Difuzează bine în spațiul extracelular, $t_{1/2}$ fiind de 30-40 de minute; traversează ușor placenta, dar pătrunde greu în seroase, lichidul cefalo-rahidian. Bariera hematoencefalică are permeabilitate mică. Se inactivează în ficat 25-30%, iar 70% se elimină sub formă activă. Rinichiul este principalul organ de excreție. Secreția tubulară activă se realizează prin mecanisme de transport activ, iar probenecidul poate concura cu eliminarea penicilinei, prelungindu-i activitatea în organism. Se dozează în unități internaționale - UI.

Activitatea antimicrobiană. Este un antibiotic *bactericid* care acționează prin inhibarea sintezei peretelui rigid al celulei bacteriene. Penicilina acționează în cursul înmulțirii germenilor, dar nu în stare de repaus. Spectrul antibacterian, relativ îngust, cuprinde:

- coci gram-pozitivi și gram-negativi: streptococi hemolitici, pneumococi, meningococi, gonococi, deși la cei din urmă se semnalează cazuri de rezistență. Stafilococii secretori de penicilinază sunt rezistenți. Mai puțin sensibili, necesitând concentrații mai mari, sunt enterococii *(Streptococcus faecalis);*
- bacili gram-pozitivi: bacilul cărbunos, clostridiile - *C.tetani, perfringens, botulinum; Corynebacterium diphteriae;*
- spirochete: *Treponema palidum*, leptospirele, Borelia
- alți germeni: *Actinomyces israeli, Erysipelothrix, Listeria.*

Bacilii gram-negativi au rezistență naturală la benzilpenicilină

Posologia. $T_{1/2}$ scurtă impune pentru obținerea unui nivel eficient administrarea dozei repartizată în 4-6 prize. În funcție de sensibilitatea germenilor există mai multe tipuri de doze:

- în infecții obișnuite cu germeni obișnuiți se administrează 2-4 milioane UI pe zi;
- în infecții cu germeni mai puțin sensibili: 4-10 milioane UI pe zi; în meningite sunt necesare aceleași doze sau chiar mai mari pentru asigurarea difuziunii înlichidul cefalorahidian.;
- în alte cazuri se administrează 20-60 milioane UI pe zi. Aceste doze mari se mai numesc megadoze și se administrează i.m. și în perfuzii intravenoase (combinate).

Injecțiile intramusculare sunt iritante, de aceea concentrația soluției injectate nu trebuie să fie mai mare de 200000 UI / ml.

Efecte adverse. Deși are toxicitate redusă, în comparație cu alte antibiotice, la doze uriașe apare *neurotoxicitatea*, cu creșterea excitabilității SNC, chiar apariția de convulsii epileptiforme. Rareori poate apare *nefrotoxicitate*, după perfuzii cu doze foarte mari. Principala reacție adversă la penicilina G rămâne *alergia*, manifestată fie sub forma reacției imediate - șoc anafilactic, urticarie, edem angioneurotic; sau tardive cu febră, simptome ale bolii serului, erupții de diferite tipuri. Alergizarea poate fi iatrogenă, prin administrarea penicilinei pe tegumente, producându-se sensibilizarea. Sensibilizarea se produce și prin contacte cu mucegaiuri alimentare, din locuință, consum de lapte nefiert. Frecvența complicațiilor alergice impune anamneză sau testarea hipersensibilității prin reacții intradermice. În caz de hipersensibilizare se intervine cu hidrocortizon hemisuccinat, epinefrină, antihistaminice. Această hipersensibilitate e încrucișată și la derivații semisintetici (la toate penicilinele).

Preparate retard

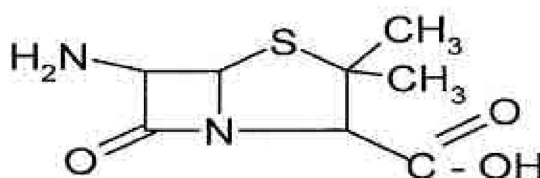
Procainpenicilina este un ester al penicilinei cu procaina, insolubil în apă. Se administrează ca suspensie pe cale i.m. Preparatul tipizat se numește *Efitard*, conținând în proporție de 3:1 procainpenicilină și benzilpenicilină. Benzilpenicilina realizează concentrația plasmatică în timp scurt, iar procainpenicilina menține concentrația plasmatică eficientă 12-24 de ore. Se injectează o dată - de două ori pe zi. Se folosește în dermatovenerologie, în tratamentul sifilisului și gonoreei.

Benzatinpenicilina (*Moldamin*) acționează mai lent și mai durabil. Se folosește în sifilis (se administrează la câteva zile) și mai ales pentru profilaxia de lungă durată a recidivelor și complicațiilor infecțiilor streptococice (ex. glomerulonefrită) și pentru prevenirea recăderilor în reumatismul poliarticular acut, adminstrându-se la intervale de 3-4 săptămâni, timp de mai mulți ani. Se administrează i.m. 1,2 - 2,4 milioane UI o dată la 7 - 14 zile. Este contraindicat la copiii sub 3 ani, la care masa musculară este slab dezvoltată și prin injectare se pot produce fibroze, atrofii, cicatrizări cheloide musculare.

Fenoximetilpenicilina (*Penicilina V, Ospen*) este o penicilină acidorezistentă, activă pe cale orală. Spectrul antimicrobian este identic cu al penicilinei G, însă din cauza concentrațiilor serice relativ mici sunt indicate în infecții ușoare cu germeni foarte sensibili (tratamentul curativ sau profilactic al infecțiilor cu streptococ hemolitic, sinuzite, otite). Se administrează sub formă de comprimate, în doze de 2-4 milioane UI pe zi, în 3-4 prize, cu o oră înainte de masă pentru o absorbție mai bună. Ca efecte adverse pot apare tulburări gastrointestinale (greață, diaree), reacțiile de sensibilizare fiind mai rare decât la penicilinele injectabile.

PENICILINELE SEMISINTETICE

Se numesc ***semisintetice*** penicilinele obținute prin modificarea componentului structural de bază al penicilinelor naturale – acidului 6-aminopenicilanic prin metoda atașării la grupa aminică a diferitor radicali.



În așa mod s-au creat preparate noi cu proprietăți salutifere: a) cu spectru antimicrobian mai larg; b) acidorezistente, fiind posibilă, administrarea *per os*; c) rezistente la penicilinaza produsă de microorganisme, îndeosebi de stafilococi. Mecanismul acțiunii antibacteriene al penicilinelor semisintetice este similar cu cel al penicilinelor biosintetice.

CLASIFICAREA PENICILINELOR SEMISINTETICE DUPĂ STRUCTURA CHIMICĂ

a) **Izoxazolilpeniciline (antistafilococice):** meticilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, nafcilina.
b) **Aminopeniciline (cu spectru lărgit):** ampicilina, amoxiciclina, bacampicilina, hetacilina, piampicilina, epicilina, talampicilina, ciclacilina, metampicilina.
c) **Carboxipeniciline (antipseudomonas):** carbenicilina, carindacilina, carfecilina, ticarcilina.
d) **Ureidopeniciline (antipseudomonas)**: mezlocilina, azlocilina, piperacilina.

Peniciline antistafilococice (Izoxazolilpeniciline)

Sunt rezistente la acțiunea beta-lactamazelor, fiind active față de stafilococul penicilinazo-secretor.

Mecanismul de acțiune este de tip bactericid degenerativ.

Spectrul antimicrobian este asemănător benzilpenicilinei, cu următoarele deosebiri: sunt active față de stafilococi secretori de beta-lactamază, deoarece au în moleculă catene laterale voluminoase rezistente la acțiunea hidrolitică a acestor enzime. Acțiunea asupra stafilococului auriu este sinergică cu cea a aminoglicozidelor; pe ceilalți germeni activitatea antimicrobiană este mai slabă.

Staphiylococus aureus și *Staphiylococcus epidermidis* au dezvoltat rezistență la meticilină (acești germeni sunt rezistenți la toate penicilinele, cefalosporinele, streptomicină, tetracicline).

Reacții adverse:

a) tulburări digestive: greață, vomă, diaree (mai ales pentru preparatele orale), rar - enterocolită pseudomembranoasă;
b) hepatice: creșterea transaminazelor, icter colestatic;

c) sânge: leucopenie;

d) renale: nefrită alergică sau toxică;

e) SNC: convulsii la doze foarte mari şi în prezenţa insuficienţei renale;

f) reacţii alergice (riscul de şoc anafilactic este foarte mic).

Oxacilina sodică. Este eficientă faţă de tulpinile microorganismelor producătoare de β-lactamaze, acidorezistentă, fapt ce permite administrarea atât pe cale intramusculară, atât şi *per oral*. Se indică fiecare 4-6 ore.

Indicaţii pentru administrare. Se utilizează în infecţii provocate de stafilococi rezistenţi la penicilină: în pneumonii, afecţiuni ale aparatelor bronhopulmonar, uroexcretoriu, sistemului locomotor (ostite, osteomielite).

Meticilina este scoasă în prezent din cauza nefrotoxicităţii mari.

Cloxacilina are biodisponibilitate orală mai mare comparativ cu oxacilina (43%). Epurarea se face predominant renal sau prin metabolizare. Se leagă de proteinele plasmatice 75-80%. Se administrează oral sau i.m., ca sare sodică în infecţii stafilococice.

Dicloxacilina. Biodisponibilitatea după administare este de 50-85%. Nivelurile plasmatice eficace se menţin 6 ore. Epurarea este predominant renală.

Nafcilina. Absorbţia este incompletă şi inegală din intestin. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 90%. Epurarea se face prin metabolizare hepatică şi în măsură mai mică renal. Este cea mai eficientă penicilină faţă de stafilococul auriu penicilinazo-pozitiv.

PENICILINE CU SPECTRU LARG
Aminopenicilinele

Spectru antimicrobian:

- coci gram-pozitivi (cu excepţia stafilococului penicilinazo-pozitiv) şi coci gramnegativi;
- bacili gram-negativi;
- cocii gram-pozitivi prezintă o sensibiliate mai mică decât la benzilpenicilină;
- o mare parte din bacilii gramnegativ, iniţial sensibili la ampicilină au devenit rezistenţi: *Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus vulgaris, Pseudomonas.*
- Parţial rezistenţi sunt unele tulpini de enterobacteriacee: *E. coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Schigella.*

Ampicilina are un spectru mai larg în raport cu benzilpenicilina, fiind mai sensibilă la penicilinază. Grupul amino din catena laterală ataşată la nucleul benzilpenicilinei permite o penetrare mai bună prin membrana bacteriană. Ca urmare, spectrul antimicrobian cuprinde în plus, în afară de germenii sensibili la benzilpenicilină, o serie de germeni g ram (-), cum ar fi bacilii nesecretori de penicilinază (*Haemophilus influenzae,* unele tulpini de *E.coli, Proteus mirabilis, Salmonella şi Shigella).*

Indicaţii pentru administrare. Se utilizează în tratamentul pneumoniilor, bronşitelor, abceselor, flegmoanelor, osteomielitei, infecţiilor căilor biliare şi uroexcretorii etc.

Contraindicaţii. Hipersensibilitate individuală la preparat, micoze.

PENICILINELE SEMISINTETICE ASOCIATE

Antibioticele beta-lactamice, de regulă, posedă activitate antimicrobiană, înaltă însă față de multe din ele, după scurt timp de întrebuințare, se dezvoltă rezistența microorganismelor, determinată de producerea de enzime specifice – beta-lactamaze (penicilinaza), care duc la scindarea inelului beta-lactamic cu pierderea activității antibacteriene a antibioticului respectiv.

Dobândirea rezistenței la preparatele antimicrobiene implică o modificare genetică stabilă și transferabilă de la o generație antimicrobiană la alta.

Modificările rezistenței la un antimicrobian se soldează cu modificări simultane ale virulenței microbiene, exprimate fie prin scăderea ei, fie prin creșterea acesteia.

În scopul preîntâmpinării rezistenței dobândite la antibacteriene au fost obținute inhibitoare specifice ale β-lactamazelor: acidul clavulanic, sulbactamul și toezobactamul. Asocierea lor cu antibioticele cresc rezistența și activitatea lor antibacteriană. Însuși inhibitoarele β-lactamazelor posedă activitate antimicrobiană moderată. Penicilinele asociate cu inhibitoarele β-lactamazelor se numesc ***inhibitoroprotectoare***.

Ampicilină+sulbactam (Unasyn)

Sulbactamul este un inhibitor de beta-lactamază care are eficacitate antibacteriană redusă dacă s-ar utiliza singur. Asociat cu ampicilina lărgește spectrul antimicrobian al acesteia și asupra germenilor producători de beta-lactamaze.

Asocierea este activă pe:

- coci gram-pozitivi, inclusiv stafilococi rezistenți la peniciline;
- coci gram-negativi, inclusiv gonococi rezistenți la ampicilină;
- bacili gram-negativi: *H. influenzae, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis și vulgaris, Bacterioides fragilis,* producători de beta-lactamaze;
- Sunt rezistente toate enterobacteriaceele care produc beta-lactamaze: *Enterobacter, Serratia, Pseudomonas* și unele tulpini de stafilococi.

Indicații:

- infecții ale aparatului respirator;
- infecții gonococice, avort septic;
- infecții gastrointestinale;
- infecții ale pielii și țesuturilor moi;
- infecții osteorticulare.

Asocierea ampicilină/sulbactam se face în raport 2:1.

Amoxicilina (*Amoxil, Ospamox*) este derivatul hidroxilat al ampicilinei. Are avantajul că se absoarbe mai bine digestiv, având o biodisponibilitate de 80% (față de cea a ampicilinei de 50-60%), nefiind influențată de prezența alimentelor. Se elimină pe cale renală și în forma activă. Spectrul antimicrobian, indicațiile, reacțiile adverse și contraindicațiile sunt identice cu ale ampicilinei.

Amoxicilina+ acid clavulanic (Augmentin, Amoksiklav)

Farmacocinetica amoxicilinei și a acidului clavulanic sunt asemănătoare, astfel încât asocierea posedă aceleași proprietăți ca și amoxicilina. Acidul clavulanic este un inhibitor de beta-lactamază și în asociere cu amoxicilina îi lărgește spectrul antimicrobian. Spectrul antimicrobian al asocierii și indicațiile terapeutice sunt similare

asocierii ampicilină-sulbactam. Asocierea amoxicilină-clavulanat de potasiu se face în raport de 2:1 sau 4:1.

Ampioxul prezintă formă farmaceutică cu conținut de trihidrat de ampicilină și oxacilină sodică (în raport 1:1). Spectrul acțiunii antimicrobiene include tulpinile sensibile atât pentru ampicilină, cât și oxacilină sodică. Se administrează pe cale bucală, iar ampioxul sodic poate fi injectat intramuscular și intravenos.

Peniciline cu spectru larg, active pe Pseudomonas (carboxipeniciline, ureidopeniciline)

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- bacterii gram-pozitive (bacili și coci).

Sunt active pe acești germeni la concentrații mai mari comparativ cu benzilpenicilina;

- bacili gram-negativi, inclusiv *Pseudomonas*.

Sunt indicate în infecții cu pseudomonas singure sau în asociere cu aminoglicozide sau ciprofloxacină.

Carbenicilina disodică. Preparat cu spectru larg de acțiune antimicrobiană depășind în acest sens ampicilina. Sunt sensibile la antibiotic bacteriile gram (+), îndeosebi gram (-), *bacilul piocianic, proteus, salmonelele, shigelele, vibrionul ș. a.* Activitatea față de germenii gram (-) este mai redusă decât cea a benzilpenicilinei. Pentru administrarea pe cale enterală sunt obținute preparate noi acidorezistente – Carbecilina sodiu-Indanil[R], Carfecilina și Ticarcilina. Ultima este înalt efectivă față de Bacilul piocianic.

Indicații pentru administrare. Bolile provocate de microorganismele gram (-) sensibile față de aceste antibiotice: infecția căilor urinare, septicemie, endocardită, meningită, osteomielită, peritonită, otită purulentă, plăgile infectate, combustii infectate etc.

Carindacilina (Geopen) are o stabilitate mai mare în mediul acid, administrându-se și pe cale orală în infecții cu germeni gram-negativi.

Piperacilina este o penicilină cu spectru de activitate mai larg decât carbenicilina, fiind activă pe bacilii gram-negativi, inclusiv *Pseudomonas, Serratia, Enterobacter, Klebsiella*, ca și pe germenii anaerobi din genul bacteroides.

Azlocilina se administrează parenteral. Eliminarea se face predominant renal, dar și biliar. Este indicată în infecții grave cu *Pseudomonas*: infecții pulmonare, urinare, septicemii, la bolnavii neutropenici imunocompromiși. Se asociază frecvent cu aminoglicozide.

Ticarcilina are propietăți asemănătoare carbenicilinei, fiind indicată în: septicemii, infecții ale pielii și țesuturilor moi produse de pseudomonas; infecții urinare cu bacili gramnegativi, inclusiv enterococi; infecții respiratorii, intraabdominale și pelviene, infecții ale pielii și ale țesuturilor moi produse de anaerobi.

Se asociază cu acidul clavulanic (Timentin), pentru lărgirea spectrului, și asupra germenilor secretori de beta-lactamaze.

Peniciline active pe enterobacteriacee

Mecilinamul nu se absoarbe după administrare orală. Se administrează i.m. sau i.v., realizând concentrații plasmatice maxime la aproximativ 30 minute după administrare. Se elimină renal, realizând concentrații active în urină.

Spectrul antibacterian este îngust și cuprinde bacterii gram-negative, în special enterobacteriacee.

Sunt rezistenți: *Proteus indol-pozitiv, Serratia, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides.*

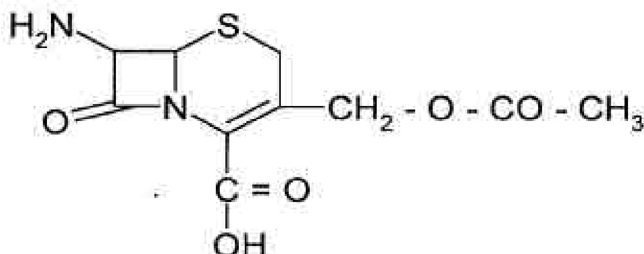
La concentrații obișnuite efectul este bacteriostatic, dar la concentrațiile mari realizate în urină, este bactericid. Este indicat în infecții urinare cu germeni sensibili.

Pivmecilinamul este esterul pivoloiloximetil al mecilinamului care se absoarbe din intestin și prin hidroliză eliberează în organism mecilinamul.

Temocilina nu se absoarbe după administrare orală. Administrată i.m. sau i.v are distribuție bună în țesuturi, inclusiv LCR. Epurarea se face renal în formă activă.

18.3. Cefalosporinele

Structura de bază a acestor antibiotice este constituită din acid 7-aminocefalosporanic, la care, prin adiție sau substituție de diferite catene sau radicali, s-a obținut familia antibioticelor cefalosporine.



Compușii care posedă ca structură de bază acidul 7-aminocefalosporanic, sunt rezistenți la beta-lactamază, caracteristică corelată însă și cu structura catenei laterale (tab. 83)

Mecanismul de acțiune este bactericid. Se leagă de proteine membranare specifice, cu împiedicarea formării legăturilor transversale la nivelul polimerului peptidoglicanic din structura peretelui bacterian și prin activarea autolizinelor bacteriene.

Clasificarea cefalosporinelor se poate face după diferite criterii, respectiv structura chimică, rezistență la beta-lactamază, spectru antimicrobian, proprietăți farmacocinetice etc.

Clasificarea cea mai acceptată este însă cea a „generațiilor", care are inclus criteriul activității antimicrobiene. În esență, aceste caracteristici sunt următoarele:

Tabelul 83

Cefalosporine: reprezentanţi, spectrul activităţii antimicrobiene şi căi de administrare

Generaţia	***Preparatele (unele sinonime)***	***Cale de administrare***	***Spectrul activităţii antimicrobiene***
Generaţia întâi	Cefadroxil Cefazolină Cefalexină Cefalotină Cefapirină Cefradină	oral parenteral oral parenteral parenteral oral	Stafilococi meticilin sensibili, streptococi de grup A, C, G şi viridans, pneumococi penicilinosensibili, *E.coli, Klebsiela, Proteus mirabilis, Clostridium, B.cataralis, Neisseria gonorrheae.*
Generaţia a II-a	Cefaclor Cefamandol Cefmetazol Cefonicid Ceforamid Cefotetan Cefoxitină Cefprozil Cefuroxim Loracarbet	oral parenteral parenteral parenteral parenteral parenteral parenteral oral parenteral oral	Stafilococi meticilinsensibili, streptococi de grup A, B, C, G, *E.coli, Klebsiela, P.vulgaris, P.mirabilis, Salmonella, Shigella, Yersinia, N.gonorrheae, N.meningi-tidis, H.influenzae, Clostridium, Fusobacte-rium.*
Generaţia a III-a	Cefiximă Cefoperazonă Cefotaxim Ceftazidină Ceftizoxim Ceftriaxon Cefsulodin	oral parenteral parenteral parenteral parenteral parenteral parenteral	Streptococi A, B, C, G şi viridans, pneumococi penicilinosensibili, *H. influenzae, N. meningitidis, N. gonorrheae, B.catarrhalis, E.coli, P.mirabilis, P.vulgaris, Brucella, Salmonella, Shigella, Yersinia, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas malthophila, Peptococcus, Peptostreptococcus*
Generaţia a IV – a	Cefepimă Cefpiromă	parenteral parenteral	Germeni secretori de beta-lactamaze (enterobacteriacee şi bacterii gram-pozitive) ca şi faţă de *Pseudomonas*

Generaţia I cuprinde următoarele cefalosporine: cefalotina, cefazolina, cefapirina, cefalexina şi acţionează asupra majorităţii cocilor gram-pozitivi, inclusiv stafilococul auriu penicilinazo-pozitiv, coci gram-negativi, unii bacili gram-pozitivi şi bacili gram-negativi (analogul ampicilinei), dar acţionând în plus şi pe Klebsiella.

Cefalotina, cefazolina şi *cefapirina* se administrează parenteral i.m şi i.v, se folosesc mai ales în infecţii respiratorii şi urinare, doza fiind de 2-4 g/zi. *Cefalexina (Ospexin)* este stabilă în mediu acid şi se administrează pe cale orală în doză de 0,5 g de 4 ori pe zi în infecţii ale căilor respiratorii (cu *Haemophylus influenzae)* şi infecţii urinare.

Cefalosporinele din generaţia a II-a au spectru ceva mai larg, cuprinzând şi unele specii de *Proteus indol pozitiv, Providencia* şi *Bacteroides fragilis. Cefamandolul (Mandokef)* are eficacitate crescută faţă de coci şi bacili gram-negativi, în special *Haemophylus* şi *Proteus*. $T_{1/2}$ este de 1-2 ore, doza nictimerală este de

3-4 g, divizată în 4 prize la adulți, respectiv 50-100 mg/kgc/zi la copii. *Cefuroxima* (*Zinacef, Zinnat*) este asemănătoare cefamandolului, se poate administra parenteral și oral. *Cefoxitina* are efect marcat pe bacili anaerobi gramnegativi - Bacteroides fragilis, folosindu-se în peritonite, infecții ginecologice în doză de 1 g de 4 ori pe zi. *Cefaclorul* se administrează oral în infecții ORL, respiratorii, urinare.

Generația a III-a cuprinde antibiotice mai active față da bacilii gram-negativi, inclusiv *Pseudomonas aeruginosa*, având o difuzibilitate bună în lichidul cefalorahidian. Trebuie folosite cu mult discernământ, fiind antibiotice cu indicații restrânse și foarte scumpe. Sunt indicate în cazuri selecționate de septicemie, meningite cu bacili gram-negativi, infecții ginecologice, infecții nozocomiale (intraspitalicești). *Cefoperazona* acționează marcat asupra bacilului piocianic, se excretă masiv prin bilă și poate fi folosit în infecții biliare, având un $t_{1/2}$ de 2-3 ore, se administrează în doză de 1-2 g de două ori pe zi parenteral. *Ceftriaxona (Rocephin)* acționează pe bacili gram-negativi, difuzează în lichidul cefalorahidian, se administrează 1 g de două ori pe zi i.m sau i.v. Un alt reprezentant este *cefotaxima* folosit în infecții grave.

Generația a IV-a cuprinde substanțe cu spectru antibacterian larg și probabilitatea mai mică de rezistență a bacteriilor, îndeosebi a celor care secretă beta-lactamaze. *Cefepima* se administrează i.v, la interval de 12 ore, în doză de 2 g pe zi, în infecții foarte grave, la bolnavii imunocompromiși. *Cefpiroma* este activă față de *Pseudomonas aeruginosa*. Se injectează i.v., câte 1-2 g la 12 ore.

Indicații terapeutice. Cefalosporinele au o valoare terapeutică importantă și utilizarea lor corectă se soldează cu beneficii terapeutice semnificative. Cefalosporinele - fie singure, fie asociate cu aminoglicozidele - sunt considerate antibiotice de primă alegere pentru infecții grave cu enterobacteriacee, *Klebsiella, Proteus, Serratia* și unele specii de *Haemophylus*. Indicațiile pentru administrarea cefalosporinelor este oportun de subdivizat convențional în dependență de generațiile preparatelor, care sumează particularitățile proprietăților farmacocinetice, farmacodinamice, coraportul risc/beneficiu și alte criterii (tab. 84).

Tabelul 84

Indicațiile terapeutice pentru utilizarea cefalosporinelor

<table>
<tr><th>Generația de cefalosporină</th><th>Indicații terapeutice</th><th>Notă</th></tr>
<tr><td>Generația I</td><td>Infecții ale căilor respiratorii și uro-excretorii, a pielii, oaselor și articulațiilor, profilaxia complicațiilor postoperatorii</td><td rowspan="4">Unele cefalosporine au potențial nefrotoxic (cefaloridina, cefalotina). Asocierea cu aminoglicozidele este sinergică sub aspectul nefrotoxicității. Persistă intoleranță la alcool</td></tr>
<tr><td>Generația a II-a</td><td>Pneumonii, infecții intraabdominale și ale organelor bazinului, sepsis, gonoree, meningită, complicații postoperatorii</td></tr>
<tr><td>Generația a III-a</td><td rowspan="2">Infecții septice grave, ale organelor pelviene, infecții anaerobe (gangrena gazoasă), infecții piocianice</td></tr>
<tr><td>Generația a IV-a</td></tr>
</table>

Efecte adverse. Cefalosporinele, practic ca și penicilinele, au o toxicitate directă redusă, dar pot, ca și acestea, să producă reacții de hipersensibilitate alergică.

Reacţiile de tip imediat pot să se manifeste ca anafilaxie, bronhospasm, urticărie. Sunt posibile sensibilizări încrucişate la cei care au dezvoltat sensibilizare la peniciline sau cefalosporine şi invers, din păcate, nu există teste cutanate pentru predicţia alergiei la cefalosporine. În principiu, la un pacient la care s-a constatat o reacţie alergică acută severă la penicilină, trebuie să se administreze cu precauţie cefalosporine sau să se renunţe la această alternativă.

18.4. Alte antibiotice beta-lactamice

A) Carbapenemii

Sunt antibiotice beta-lactamice, cu spectru antibacterian foarte cuprinzător, a căror moleculă este rezistentă faţă de cele mai multe beta-lactamaze.

Spectrul antimicrobian este foarte larg şi cuprinde bacterii gram (+) şi gram (G-), aerobe şi anaerobe.

Mecanismul de acţiune. Carbapenemii exercită acţiune bactericidă marcată. Inhibă biosinteza componentelor membranei celulare a microorganismelor.

Indicaţii. Datorită spectrului antimicrobian foarte larg sunt eficienţi faţă de peste 98% din germenii patogeni potenţiali. Carbapenemii sunt utili în tratamentul: infecţiilor intraabdominale, bazinetului, căilor respiratorii inferioare (pneumonii, abcese pulmonare, empiem pleural), căilor uroexcretorii, pielii, ţesuturilor moi, oaselor şi articulaţiilor ş.a.

Contraindicaţii. Hipersensibilitate individuală la imipenem şi meropenem.

Imipenemul intră în compoziţia unui preparat, numit *Tienam*, în proporţie egală alături de cilastatină, un inhibitor al unei dipeptidaze renale care inactivează imipenemul. Se foloseşte în infecţii nozocomiale, unde sunt suspectate bacterii gram-negative multirezistente, asociaţii de bacterii anaerobe şi aerobe sau *Pseudomonas aeruginosa*. Sunt sensibili şi stafilococii rezistenţi la penicilină. Se administrează i.m. sau în perfuzie în doze de 0,5 g de 3 ori pe zi sau 1 g de 4 ori pe zi. Se poate asocia cu aminoglicozide. Poate produce convulsii (mai ales în caz de insuficienţă renală), erupţii cutanate, alergie. *Meropenemul* are un spectru foarte larg şi se poate administra fără cilastatină. Se administrează, de asemenea, parenteral.

Ertapenemul este asemănător imipenemului. Este indicat în: infecţii intraabdominale, ale tegumentelor, ale aparatului urinar, pelviene, moderate sau severe cu germeni sensibili.

Un alt reprezentant al acestui grup este *ritipenemul*, asemănător imipenemului.

B) Monobactamii (Beta-lactaminele monociclice)

Spre deosebire de alte beta-lactamine (peniciline, cefalosporine şi carbapenemi) au la baza structurii sale sistem monociclic.

Aztreonamul (Azactamul)

Mecanismul de acţiune. Ca şi alte beta-lactamine, inhibă sinteza peretelui celular bacterian, manifestând efect bactericid. Este rezistent la multe beta-lactamaze, produse de tulpinile bacteriene gram (-), însă este supus inactivării de beta-lactamazele iniţiate de stafilococi şi bacteroizi. De aceea nu influenţează microorganismele gram (+) şi anaerobe.

Indicații. Infecțiile căilor respiratorii, uroexcretorii, pielii, țesuturilor moi, intraabdominale, nozocomiale, sepsis ș.a.

Reacții adverse. Sunt posibile reacții alergice, mai puțin frecvente în raport cu alte beta-lactamine; tulburări gastrointestinale (greață, vomă, diaree, dureri abdominale). Prin folosirea abuzivă poate dezvolta tulpini rezistente de *Pseudomonas aeruginosa.*

Alți reprezentanți: *Carumonam, Tigenoman.*

Carbacefemele

Loracarbeful este un antibiotic beta-lactamic de sinteză din clasa carbacefemelor cu administrare orală. Acțiunea antibacteriană constă în legarea proteinelor esențiale din structura peretelui bacterian, determinând astfel inhibarea sintezei acestuia. Loracarbeful are un spectru larg de acțiune *in vitro.* Este activ pe: stafilococi (inclusiv tulpinile de *S.aureus* producătoare de penicilinază), streptococi, *Haemophilus* spp. și *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (inclusiv tulpinile producătoare de beta-lactamaze) și cei mai des intâlniți bacili gram-negativi.

Este indicat în tratamentul infecțiilor cauzate de microorganisme sensibile la acest preparat.

Reactii adverse. Unul dintre efectele adverse cel mai des întâlnite este diareea. Efecte adverse mai puțin întâlnite sunt: grețurile, vărsăturile, durerile abdominale, cefaleea și reacțiile alergice.

Tribactamii reprezintă o a treia grupă majoră de beta-lactamine, având în structura chimică trei nuclee condensate. *Sanfetrinemul* are un spectru ultralarg, fiind activ față de bacteriile gram-pozitive și gram-negative (inclusiv piocianic), aerobe și anaerobe. Este rezistent la acțiunea beta-lactamazelor din toate clasele, precum și la dihidropeptidaza renală. Exercită un efect bactericid rapid.

18.5. Aminoglicozidele

Structura este constituită din glucide aminate, legate printr-o punte glicozidică de un nucleu aminociclitol. Această grupă de antibiotice este omogenă sub unghiul de vedere al structurii, mecanismului de acțiune, proprietăților farmacocinetice, toxicității și efectelor adverse. Pentru aminoglicozide sunt caracteristice: acțiune bactericidă față de multe bacterii gram (-) și unele gram (+). Manifestă efect postantibiotic.

Se disting 3 generații de aminoglicozide:

- **generația I:** Streptomicina, Neomicina, Kanamicina, Monomicina;
- **generația a II-a:** Gentamicina, Gentamicina sulfat (Garamicina);
- **generația a III-a:** Amicacina, Tobramicina, Sizomicina, Framicetina.

Mecanismul de acțiune constă în blocarea sintezei proteinelor bacteriene la nivelul subunității ribozomale 30 S. Spre deosebire de alte inhibitoare ale sintezei de proteine bacteriene, aminoglicozidele sunt bactericide cu acțiune rapidă, independentă de densitatea bacteriană, dependentă de concentrația inițială a antibioticului și au un efect postantibiotic important. Acțiunea antibacteriană este dependentă de pH, fiind optimă la o valoare a acestuia cuprinsă între 6 și 8.

Indicații terapeutice. Destinația principală clinică a aminoglicozidelor este tratamentul infecțiilor nosocomiale* cauzate de agenți patogeni anaerobi gram (-). Streptomicina și kanamicina se întrebuințează și pentru tratamentul tuberculozei. Neomicina, posedând cea mai pronunțată toxicitate din grupul aminoglicozidelor, se administrează numai pe cale orală.

Efecte adverse. Neurotoxicitate, ototoxicitate, nefrotoxicitate, blocadă neuromusculară, febră, dispepsie.

Streptomicina sulfat manifestă spectru larg de acțiune antimicrobiană, însă pentru medicina practică prezintă importanță acțiunea funestă asupra micobacteriilor tuberculozei, agenții patogeni ai tularemiei și pestei. Nu este activă față de spirochete, virusuri, ricketsii, fungi.

Nu se absoarbe din tractul gastrointestinal și, de aceea, se administrează numai parenteral.

Gentamicina sulfat manifestă spectru larg de acțiune antimicrobiană. Este activă față de bacteriile gram (+) și gram (-), inclusiv *E.coli, Proteus, Salmonele* etc. Are importanță practică activitatea față de *Bacilul piocianic*. Se utilizează în tratamentul pneumoniilor, bronhopneumoniilor, pleuritei, peritonitei, meningitei, pielonefritelor, prostatitei.

Efecte adverse. Asemănător cu alte aminoglicozide posedă proprietăți ototoxice și nefrotoxice.

Contraindicații. Inflamarea nervilor acustici. Este incompatibilă cu vitamina B_2, fenobarbitalul, prednisolonul, difenhidramina.

Tobramicina are proprietăți antimicrobiene și farmacocinetice foarte apropiate de cele ale gentamicinei. Ea este ceva mai activă decât gentamicina față de *Pseudomonas aeruginosa*, în schimb, tobramicina evidențiază o activitate nepronunțată antibacteriană față de enterococi. De asemenea, este inactivă față de micobacterii. Se întrebuințează în tratamentul sepsisului, otitei purulente, infecțiilor căilor uroexcretorii.

Efectele adverse sunt cele caracteristice grupului.

Contraindicații. Hipersensibilitate la preparat. Este incompatibilă cu furosemidul și acidul etacrinic. Nu se admite amestecul în aceeași seringă sau sistem perfuzabil cu alte substanțe medicamentoase. Nu se recomandă administrarea asociată cu streptomicina și alte aminoglicozide.

18.6. Glicopeptidele

Peptidele (condensarea a două sau mai multe molecule de aminoacizi) care conțin în moleculă glucide se numesc ***glicopeptide***.

Glicopeptidele (Vancomicina, Teicoplanina, Ristomicina) inhibă sinteza peretelui bacterian, exercitând acțiune bactericidă, însă față de enterococi și unele tipuri de streptococi manifestă efect bacteriostatic.

---

* ***Infecții nosocomiale*** (nosocomium – spital și nosoKomeo – a îngriji bolnavul). Conform definiției OMS, infecție nosocomială se numește orice maladie infecțioasă determinată clinic, care se dezvoltă la pacient după adresarea lui la spital pentru acordarea ajutorului medical, sau în timpul aflării în staționar, precum și orice boală infecțioasă a colaboratorului spitalului determinată de activitatea lui în instituția dată medico-sanitară indiferent de timpul apariției simptomelor (până sau după timpul aflării în spital).

Spectrul acțiunii antimicrobiene: sunt sensibile microorganismele gram (-) aerobe și anaroebe – stafilococii, inclusiv cei meticilinorezistenți, pneumococii, enterococii, peptostreptococii, corinebacteriile, clorstridiile. Microorganismele gram (-) sunt rezistente față de glicopeptide.

Indicații terapeutice. Colita pseudomembranoasă, endocardita infecțioasă, meningita, infecțiile nosocomiale, infecțiile provocate de enterococi rezistenți la ampicilină și aminoglicozide.

Se administrează parenteral.

Efecte adverse. Flebită, hipotensiune, febră, erupții, prurit, greață, diaree, bronhospasm, vertij, cefalee. Posedă proprietăți oto- și nefrotoxice.

Contraindicații. Glicopeptidele sunt înalt toxice, ceea ce limitează folosirea lor. Nu se admite asocierea cu aminoglicozidele, polimixinele și acidul etacrinic din cauza riscului intensificării acțiunii ototoxice și nefrotoxice.

18.7. Tetraciclinele

Tetraciclinele sunto grupă de antibiotice, structura cărora o constituie 4 inele condensate a câte șase catene. Pentru tetracicline sunt catacteristice: spectru larg de acțiune antimicrobiană, efect bacteriostatic, toxicitate mică, se absorb din tractul gastrointestinal.

După proveniență se subdivizează în 2 grupuri:

I. **Biosintetice (naturale):** tetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina, rolitetraciclina.

II. **Semisintetice:** metaciclina (Rondomicină[R]), miniciclina, doxiciclina (Vibramicină[R]).

Mecanismul de acțiune. Constă în blocarea sintezei proteinelor bacteriene. Este interesant faptul că tetraciclinele pot inhiba sinteza de proteine și în celula de mamifer, dar aceasta posedă un mecanism activ de îndepărtare a antibioticului din celulă, similar cu cel întâlnit la bacteriile rezistente la acest antibiotic.

Spectrul antibacterian al tetraciclinelor este larg și include bacterii gram (+) și gram (-), anaerobi, ricketsii, chlamidii, micoplasme și protozoare.

Indicații. Utilizarea clinică vizează, în primul rând, infecțiile cu *Mycoplasma pneumoniae*, chlamidii, ricketsii, salmonele, gonococi și unele spirochete. Se utilizează în asociere pentru tratamentul ulcerului duodenal produs de *Helicobacter pilori*. De asemenea, tetraciclinele pot fi folosite în infecții cu vibrionul holeric, dacă acesta nu este rezistent.

În asociere cu aminoglicozidele, tetraciclinele pot fi folosite pentru tratamentul tularemiei și brucelozei. De asemenea, se utilizează în tratamentul infecțiilor cu protozoare *(Entamoeba hystolitică* și *Plasmodium falciparum)*.

Recent întrebuințarea tetraciclinelor este limitată din cauza dezvoltării rezistenței a multor microorganisme față de aceste antibiotice și efectelor indezirabile.

Efecte adverse. Reacții alergice, dereglări dispeptice, dereglarea metabolismului proteic, disbacterioză, dereglarea formării țesutului dentar și osos, hepatotoxicitate, fotodermatită etc.

Contraindicații. Sarcina, perioada lactației, copii până la 8 ani, afecțiuni hepatice.

Tetraciclina clorhidrat. Spectrul acțiunii antimicrobiene şi indicațiile sunt tipice tetraciclinelor. Se dizolvă bine în apă. Se administrează pe cale orală, intramuscular, local, în cavitățile organismului.

Doxiciclina (Vibramicină®). Indicațiile terapeutice sunt similare pentru celelalte tetracicline. Este înalt eficentă în bronşitele acute şi cronice, pneumonii, pleurite, infecții ale căilor uroexcretorii, gonoree, bruceloză, acnee.

18.8. Macrolidele şi azalidele

Macrolidele prezintă, din punct de vedere chimic, o macrociclolactonă, legată cu diferite zaharide. Posedă unele particularități: sunt înalt active față de agenții patogeni intracelulari, au biodisponibilitate mai mare ca la tetracicline, în mare măsură pătrund în țesuturi şi celule, spectru larg de activitate antimicrobiană, manifestă efect bacteriostatic, iar în doze mari - şi bactericid. Posedă efect postantibiotic.

Clasificare:

I. *Biosintetice (naturale):* eritromicina, oleadomicina, spiramicina, josamicina.

II. *Semisintetice:* claritromicina, midecamicina, diritromicina, roxitromicina, azitromicina.

III. *Macrolide în asociere cu tetracicline:* oletetrina, ericiclina.

Mecanismul de acțiune. Macrolidele sunt antibiotice bacteriostatice, inhibitoare ale sintezei proteinelor bacteriene.

Macrolidele sunt active față de germenii gram (+), în special pneumococi, streptococi şi stafilococi, precum şi față de micoplasme, *Legionella, Chlamidia, Helicobacter* şi *Listeria.*

Concomitent cu proprietățile antimicrobiene posedă activitate moderată imunomodulatoare şi antiinflamatoare.

Indicații. Tonzilofaringită, sinuzită acută, acutizarea bronşitei cronice, pneumonie atipică, tuse convulsivă, difterie, boli sexual-transmisibile (chlamidoză, sifilis, limfogranulomă venerică, şancru moale), periodontită, toxoplazmoză, eradicarea *H.pylori* etc.

Efecte adverse. Disconfort abdominal, diaree, creşterea tranzitorie a activității transminazelor hepatice, flebită, reacții alergice.

Contraindicații. Hipersensibilitate la macrolide, sarcină, perioada de lactație. Macrolidele manifestă antagonism cu penicilinele, cefalosporinele, lincozamidele.

Azalide*

Azitromicina (Sumamed®) după proprietățile de bază este asemănătoare cu macrolidele. Spre deosebire de macrolide, structura cărora o constituie un inel cu 14 catene (monoame) cu un atom heterogen de oxigen, azalidele conțin un inel cu 15 catene de atomi heterogeni de azot şi oxigen.

Azitromicina este activă atât față de microorganismele gram (+), inclusiv producătoare de β-lactamaze, cât şi cele gram (-). În raport cu eritromicina este mai activă față de germenii gram (-), mai stabilă în mediul acid gastric, acționează timp mai îndelungat.

Indicații. În tratamentul anginei, otitelor, pneumoniilor, bronșitelor, erizepelului, uretritelor de origine gonoreică și negonoreică, trichomoniazei, chlamidozei etc.

Efecte adverse. Reacții alergice, tulburări gastrointestinale.

Contraindicații. Afecțiuni severe hepatice și renale.

18.9. Lincosamidele

În sens etimologic denumirea acestei grupe de antibiotice provine de la actinomiceta producătoare de antibiotice – *Streptomyces lincolniensis*. În practica medicală sunt valorificate antibioticul biosintetic *lincomicina* și derivatul lui semisintetic – *clindamicina*.

Mecanismul de acțiune constă în inhibarea proteinelor microbiene la nivelul ribozomilor, similar cu cel al eritromicinei.

Spectrul activității antimicrobine cuprinde stafilococii sensibili cu excepția celor meticilinorezistenți, streptococi, pneumococi și anaerobi asporici. Clindamicina, în plus, este activă moderat și față de unele protozoare – toxoplasme, pneumociste, *P.falciparum*.

Farmacocinetica. Lincosamidele sunt acidorezistente, fiind bine absorbite din tractul gastrointestinal. Pătrund amplu în majoritatea compartimentelor organismului cu excepția lichidului cefalorahidian.

Efecte adverse. Uzual, se descriu manifestări nedorite digestive (greață, diaree) sau erupții cutanate. Mai grave sunt diareea severă și enterocolita (colita pseudomembranoasă), determinată de selecția *Clostridium difficile* evaluată la folosirea clindamicinei. Această complicație poate fi fatală și trebuie identificată și tratată prompt cu metronidazol (oral sau în perfuzie) sau cu vancomicină.

Indicații. Infecții bronhopulmonare, ale oaselor și articulațiilor, toxoplasmoză și alte infecții cu anaerobi, produse de *Bacteroides*.

Având în vedere spectrul antimicrobian redus de infecții mixte, lincosamidele se vor asocia cu antibiotice care acționează asupra florei gram (-), spre exemplu, cu aminoglicozidele și cefalosporinele.

Contraindicații. Colita ulceroasă nespecifică, enterite, sarcina, perioada de alăptare, hipersensibilitate la aceste preparate.

Lincomicina este un antibiotic natural. *Clindamicina* este un derivat semisintetic al lincomicinei. Acționează asupra anaerobilor patogeni *(Bacteroides fragilis)*. Clindamicina e de 2-8 ori mai activă decât lincomicina. Germenii rezistenți la lincomicină sunt rezistenți și la ambele antibiotice. Concentrații bacteriostatice se creează în plămâni, lichidul pleural, peritoneal, sinovial, bilă, oase, lapte și sângele fătului. Provoacă diaree și rectocolită pseudomembranoasă (uneori gravă), ce se datorează acțiunii nocive a toxinelor *Clostridium dificile*, care lezează mucoasa. În acest caz se utilizează vancomicina, ristomicina, metronidazolul. Este de elecție în infecții anaerobe.

18.10. Polimixinele

Această clasă de antibiotice cuprinde un grup de polipeptide bazice. Se cunosc trei tipuri: *polimixina M sulfat, polimixina B sulfat* și *polimixina E sulfat*.

Mecanismul de acțiune. Polimixinele sunt antibiotice bactericide absolite, fiind active asupra majorității germenilor gram (-).

Spectrul lor bacterian cuprinde *Enterobacter, E.coli, Salmonella, Shigela, Bordetella, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa. Bacteriile* gram (+) sunt rezistente la acţiunea polimixinelor ca urmare a impermeabilităţii membranei externe la acţiunea antibiotică.

Polimixina M se administrează numai extern şi intern. Topic se întrebuinţează în tratamentul combustiilor infectate, ulcerelor necrotizante, decubitului, cheratitei, otitei etc. Intern se utilizează în caz de colite, enterocolite, gastroenterocolite.

Polimixina B şi E sunt predestinate pentru administrare parenterală. Spre deosebire de polimixina M sunt înalt efective faţă de Bacilul piocianic.

Efecte adverse. Polimixina B este nefrotoxică, neurotoxică, provoacă reacţii alergice.

Contraindicaţii. Insuficienţă renală, miastenie, botulism.

În prezent polimixinele se întrebuinţează rar.

Colistina este un antibiotic din grupul polipeptidelor care mai cuprinde Polimixina B şi Polimixina E (relativ recent s-a dovedit identitatea acesteia din urmă cu Colistina), bacitracina, tirotricina, viomicina şi capreomicina.

Spectrul antibacterian al colistinei se extinde asupra urmatorilor germeni gram-negativi: *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Aerobacter aerogenes, Klebsiella, Pasteurella, Salmonella, Shigella, Haemophilus, Brucella* (numai *in vitro*). Acţiunea colistinei este de tip bacteriostatic şi bactericid; ea se exercită prin deteriorarea membranei celulare a germenilor microbieni, atât în stadiul de multiplicare, cât şi în repaus.

Indicaţii:

1) Infecţii digestive cu germeni sensibili, atât la copii (diaree infecţioasă, gastroenterite, toxicoze – în asociere cu forma injectabilă – profilactic in cursul epidemiilor intraspitaliceşti), cât şi la adulţi (gastroenterite, enterocolite, dizenterie bacilară, profilaxia suprainfecţiilor la cirotici – în asociere cu tratamente clasice – colite meta- si postamibiene, diverticulite, rectocolite hemoragice, neoplasme infectate ale colonului).

2) Sterilizarea (eventual asociat cu sulfamide) intestinului în cadrul pregătirii preoperatorii pentru intervenţii pe tubul digestiv.

3) În febra tifoidă şi paratifoidă A şi B se administrează asociat cu cloramfenicolul, prezentând interes mai ales în infecţiile tifo-paratifice rebele, în recăderi şi în sterilizarea purtătorilor de germeni.

18.11. Amfenicolii (levomicetina) (Grupa cloramfenicolului sau levomicetinei)

Acest antibiotic a fost extras din cultura de *Streptomyces venezuelae* în anul 1947, iar ulterior a fost obţinut prin sinteză. Analogii săi sunt: cloramfenicol palmitat, cloramfenicol sodiu succinat, tiamfenicol.

Mecanismul de acţiune. Cloramfenicolul inhibă sinteza proteinelor bacteriene, care este consecutivă blocării peptidiltransferazei, împiedicându-se astfel formarea legăturii peptidice.

Spectrul antibacterian este foarte larg şi include *Haemophilus influenzae, N.meningitidis, N.gonorrheae, S. pneumoniae, Salmonella tiphy, Brucella, Borde-*

tella pertusis. De asemenea, cloramfenicolul inhibă cea mai mare parte dintre anaerobi.

Farmacocinetică. Cloramfenicolul se poate administra intern sub formă activă sau sub formă de palmitat, care se scindează în intestin, eliberând cloramfenicolul. Sub formă de succinat solubil poate fi administrat şi intramuscular.

Se distribuie în lichidele organismului şi în diferite ţesuturi, traversând practic toate barierele biologic cunoscute.

Efectele adverse vizează, în pincipal, măduva hematogenetică, afectarea fiind, fie dependentă de doză şi manifestându-se sub formă de anemie, leucopenie sau trombopenie, fie printr-o reacţie idiosincrazică, cu anemie aplastică sau pancitopenie frecvent fatală. De aici, rezultă că cloramfenicolul poate fi utilizat numai în situaţii bine caracterizate, în care nu există alternative terapeutice şi în care riscul neutilizării depăşeşte pe cel al reacţiei adverse.

Alte efecte adverse minore sunt reacţii alergice cu manifestări cutanate sau reacţii digestive de tip iritativ (greaţă, vomă, diaree).

La copii şi nou-născuţi trebuie reamintit *sindromul cenuşiu (gray syndrome)*, mai ales la imaturi, consecutiv, incapacităţii metabolice de a conjuga cloramfenicolul cu acidul glucuronic (deficit de activitate al glucuroniltransferazei în primele 3-4 săptămâni de viaţă). Se estimează ca în acest sindrom decesul poate surveni la 40% dintre pacienţi.

Indicaţii. Utilizarea terapeutică a cloramfenicolului este foarte restrânsă, ca urmare a toxicităţii sale (în primul rând inhibarea măduvei osoase). Cloramfenicolul poate fi utilizat doar dacă, din evaluarea raportului risc/eficienţă terapeutică, beneficiul terapeutic este anticipabil şi depăşeşte semnificativ riscul utilizării. În aceste condiţii se poate administra în tratamentul: febrei tifoide, meningitei bacteriene, abcese ale creierului, forme generalizate de salmoneloză, ricketsioze, gangrenă gazoasă.

Contraindicaţii. Reacţii alergice, sarcina, perioada alăptării.

Notă. În practica medicală recent se întrebuinţează un şir de forme farmaceutice combinate, care conţin cloramfenicol. Printre acestea menţionăm: aerosolul *Levomecol*[R], unguentele – *Levomecol*[R], *Levosin*[R], *Fulevil*[R], *Corticomicetin*[R], *Iruxol*[R].

Proprietăţi farmacologice similare cu cloramfenicolul posedă şi *sintomicina*.

18.12. Antibiotice din grupe diverse

Fuzidina sodică – derivat al acidului fuzidic, extras din ciuperca *Fusidium coccineum* de structură steroidă.

Mecanismul de acţiune. Inhibă sinteza proteinelor microbiene manifestând efect bacteriostatic. Spectrul antimicrobian include stafilococi, meningococi şi gonococi. Stafilococii, care au dobândit rezistenţă la peniciline, streptomicină, cloramfenicol, eritromicină şi alte antibiotice sunt sensibili faţă de acidul fusidic şi derivaţii lui.

Efecte adverse. Rareori pot surveni fenomene dispeptice, erupţii cutanate, icter. Se recomandă de administrat intern cu lapte pentru prevenţia efectului iritant asupra mucoasei digestive.

Indicaţii. Se utilizează pentru tratamentul bolilor cauzate de stafilococii rezistenţi faţă de alte antibiotice: septicemia, abcese, flegmoane, dermatite, pneumonii, otite, combustii şi plăgi infectate.

Contraindicații. Nu se admite administrarea intramusculară din pericolul necrozei.

Notă. Spre deosebire de fuzidina sodică, care se utilizează doar pe cale orală, alt derivat al acidului fuzidic – *fuzidatul dietanolaminic,* se administrează numai intravenos după aceleași indicații.

Contraindicații. Nu se admite administrarea intramusculară din pericolul necrozei.

Spectinomicina este un antibiotic biosintetic cu structură chimică asemănătoare cu aminoglicozidele.

Mecanismul acțiunii. Manifestă efect bacteriostatic, inhibând sinteza proteinelor microbiene. Are spectru antimicrobian limitat: importanța clinică se reduce la acțiunea funestă asupra gonococilor, inclusiv a tulpinelor rezistente față de peniciline, se administrează numai intramuscular.

Efecte adverse. Reacții alergice (frisoane, febră, prurit), dureri spastice în abdomen, vomă, infiltrate în locul infecțiilor.

Indicații. În tratamentul diferitor forme clinice de gonoree – endocervicală, rectală, uretrită gonoreică, gonoree metastatică (generalizată) la pacienții care nu tolerează β-lactaminele. Nu este eficientă în cazul faringitei gonoreice, întrucât nu creează concentrație optimă de antibiotic în salivă.

Contraindicații. Alergie la spectinomicină, copiilor în vârstă de până la 1 an.

Fosfomicina trometamol. Antibiotic de origine sintetică. Destinația de bază – tratamentul infecțiilor căilor uroexcretorii inferioare.

Mecanismul de acțiune. Inhibă prima etapă a biosintezei peptidoglicanului membranei celulare a bacteriilor, exercită acțiune bactericidă. Fosfomicina trometamol este activă față de majoritatea microorganismelor gram (-), inclusiv *Pseudomonas aeruginosa, E.coli, Proteus mirabilis, K.pneumoniae,* bacilii gram (+) – stafilococi (aureus, epidermidis), streptococi (*St.spp., St.fecalis*).

Efecte adverse. Tulburări dispeptice, erupții cutanate, care dispar de sine stătător după suspendarea preparatului.

Indicații. Pentru tratamentul afecțiunilor inflamator–infecțioase ale tractului urogenital (la adulți și copii): cistită bacteriană acută, acutizarea cistitei cronice recidivante, în sindromul urovezical acut, uretrită bacteriană nespecifică, bacteriurie masivă asimptomatică (la gravide), infecții postoperatorii ale căilor urinare. Se administrează intern.

Contraindicații. Hipersensibilitate individuală față de preparat.

Tabelul 85

Antibioticele

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Benzilpenicilină sodică *Benzylpenicillinum-natrium*	Pulbere în flacoane câte 500000 și 1000000 UA	Se dizolvă în apă pentru injecții sau soluție izotonică de clorură de sodiu din calcul 1000UA la 1ml. Se administrează s/c, i/m, i/v și în cavitățile naturale

2.	Bicilina-1 *Bicillinum-1*	Pulbere în flacoane câte 600000 și 1200000 UA în raport cu benzilpenicilina	Conținutul flaconului se dizolvă în 2-3 ml apă pentru injecții sau ser fiziologic. Se administrează i/m 600000-1200000 UA o dată pe săptămână
3.	Bicilina-3 *Bicillinum-3*	Pulbere în flacoane, câte 600000 UA	Conținutul flaconului se dizolvă în 5-6 ml apă pentru injecții sau sol. izotonică NaCl. Se administrează i/m 600000 UA o dată în 6 zile
4.	Bicilina-5 *Bicillinum-5*	Pulbere în flacoane, câte 1500000 UA	Se dizolvă ca și bicilina-1. Adulți i/m 1500000 UA odată în 4 săptămâni
5.	Oxacilină sodică *Oxacillinum-natrium*	Comprimate, 0,25 g; flacoane, 0,25 și 0,5 g	*Per os*, câte 0,25-0,5g în 4-6 prize; conținutul flaconului de dizolvat în 2-3 ml apă injectabilă și de administrat i/m, i/v de 4-6 ori pe zi
6.	Ampicilină trihidrat *Ampicillini trihydras*	Comprimate, capsule, 0,25, 0,5 g	Pe cale orală, câte 0,25-0,5 g de 4 ori/zi.
7.	Ampicilină sodică *Ampicillinum-natrium*	Flacoane, 0,25 g; 0,5 g	Conținutul flaconului de dizolvat în 2-3 ml apă injectabilă și de administrat i/m, câte 250-500 mg de 4 ori pe zi
8.	Amoxicilină *Amoxicillinum*	Comprimate, 1g, capsule, 0,25 g, 0,5 g; sol.buvabilă, 0,15 g în flacon 5 ml	*Per os*, câte 250-500 mg de 3-4 ori pe zi
9.	Tienam *Tienamum*	Flacoane, 0,5 g, 1,0 g.	Se utilizează câte 500-1000 mg i/v dizolvat în 10-20 ml sol. izotonică NaCl fiecare 8 ore
10.	Cefotaxim *Cefotaximum*	Pulbere în flacoane, câte 0,25; 0,5; 1 și 2 g	Soluție pregătită extempore, i/m și i/v
11.	Cefazolină *Cephazolinum*	Flacoane, 0,25 g; 0,5; 1; 2; 4 g	La administrarea i/m conținutul flaconului se dizolvă cu 2-3 ml soluție izotonică de NaCl. La administrarea i/v se dizolvă cu 10 ml soluție izotonică de NaCl
12.	Ceftriaxonă *Ceftriaxonum*	Flacoane, 0,25 g, 0,5 g, 1 g, 2 g	Intramuscular, intravenos, câte 1-2 g de 1-2 ori pe zi dizolvate în 10 ml sol. NaCl
13.	Ceftazidină *Ceftazidinum*	Flacoane, 0,25 g, 0,5 g, 1 g, 2 g	Intramuscular, intravenos, câte 1 g fiecare 8 ore sau câte 2 g fiecare 12 ore dizolvate în 10 ml sol. NaCl

14.	Gentamicină sulfat *Gentamycini sulfas*	Flacoane, 0,08 g. Fiole, sol. 4%-1ml şi 2 ml. Unguent 0,1%-10 g. Soluţie 0,3% (picături oftalmice)	Se administrează i/m şi i/v, câte 0,4 mg/kg. Topic se aplică pe porţiunile afectate
15.	Amikacină sulfat *Amikacini sulfas*	Flacoane, 0,1, 0,25, 0,5, 1,0; fiole, sol. 5%, 12,5%, 25%-2 ml, 25%-4ml	Intramuscular, intravenos, câte 4 ml de 2-3 ori pe zi
16.	Tetraciclină *Tetraciclynum*	Comprimate obducte, 0,05; 0,1; 0,25g. Capsule, 100000 şi 200000 UA. Unguent oftalmic	Peroral, câte 0,2-0,25 g în zi. Unguentul se aplică în sacul conjuctival
17.	Tetraciclină clorhidrat *Tetraciclini hydrochloridum*	Flacoane, 0,1g Comprimate, 0,1; 0,25g	Peroral, câte 0,2-0,25 g în zi. Intramuscular, câte 0,05-0,1g de 2-3 ori în zi. Conţinutul flaconului se dizolvă cu 2,5-5,0 ml sol. procaină de 1-2%
18.	Doxiciclină clorhidrat *Doxycyclini hydrochloridum*	Capsule, 0,05g; 0,1g Comprimate, 0,1g Pulbere liofilizată în fiole, 0,1 g	Peroral, câte 0,1g. Intravenos, conţinutul flaconului se dizolvă cu sol. izotonică NaCl
19.	Eritromicină *Erythromycinum*	Comprimate, 0,1; 0,25g Comprimate enterosolubile, 0,1; 0,25g. Unguent, 1%	Peroral, câte 0,25 g; 0,5 g Topic se aplică pe porţiunile afectate ale pielii, sau în sacul conjunctival
20.	Azitromicină *Azithromycinum*	Comprimate, 0,125 g şi 0,5 g Capsule, 0,25 g Sirop, 0,1g în 5 ml Pulbere liofilizată	Peroral, câte 0,5 g (în 1 zi) şi 0,25 g (următoarele zile) o dată în nictimer
21.	Roxitromicină *Roxithromycinum*	Comprimate, 0,05; 0,1; 0,15; 0,3 g	Peroral, câte 0,15 g de 2 ori în zi
22.	Spiramicină *Spiramycinum*	Comprimate, 3000000 UA, 1500000 UA, flacoane, 1500000 UA	*Per os*, câte 3000000 UA, 6000000 UA, 1500000 UA de 3 ori pe zi, i.v. 1500000 UA de 3 ori pe zi dizolvate în 10 ml sol. NaCl
23.	Lincomicină clorhidrat *Lincomycini hydrochloridum*	Capsule, 0,25 g, 0,5 g; fiole, sol. 30%-1 ml, 2 ml.	*Per os*, câte 0,5 g de 3 ori pe zi; i.m., i.v. câte 0,5 g de 3 ori pe zi dizolvate în 10 ml sol. NaCl
24.	Clindamicină *Clindamycinum*	Capsule, 0,15, 0,3 g; fiole, sol. 30%-2 ml; 15%-2 ml, 4 ml, gel pentru uz extern 1% - 15 g, 30 g	*Per os*, câte 150-450 mg de 4 ori pe zi; i.m., i.v. sol. 15%-2 ml; 4 ml – 3-4 ori pe zi

25.	Aztreonam *Aztreonamum*	Flacoane, 0,5 g şi 1 g	Intravenos sau intramuscular, câte 0,5-1 g. Conţinutul flaconului se dizolvă în soluţie fiziologică
26.	Cloramfenicol *Chloramfenicolum*	Comprimate, 0,25, 0,5 g; capsule, 0,1, 0,25, 0,5 r; supozitorii, 0,25 r; sol. alcoolică în flacoane – 25 ml, 40 ml; picături oftalmice în flacoane, sol. 0,25% -10 ml; liniment 1%, 2,5%, 5% 25 g, 30 g; borcane 2,5% 25 g, 60 g	*Per os,* câte 0,25-0,5 g – 3-4 ori/zi; supozitorii vaginale 250 mg de 2-4 ori/zi; 1 g pulbere se dizolvă în 5 ml sol. NaCl şi se administrează i/m, i/v. Linimentul se aplică extern
27.	Polimixina M sulfat *Polimyxini M sulfas*	Comprimate, 500000 UA Unguent. Liniment	Peroral, câte 500000 UA de 4-6 ori în zi. Se aplică topic
28.	Polimixina B sulfat *Polimyxini B sulfas*	Flacoane, 250000 UA; 500000 UA	Intramuscular, câte 0,5-0,7 mg/kg – de 3-4 ori în zi. Intravenos. Conţinutul flaconului se dizolvă sol. 5% glucoză
29.	Fuzidina sodică *Fusidinum – natrium*	Comprimate, 0,125 şi 0,25 g	Peroral, câte 0,5 g

Capitolul XIX. SULFANILAMIDELE

Sulfanilamidele antibacteriene sunt substanțe chimioterapice, derivați ai acidului sulfanilic, și se utilizează pentru tratarea unui șir de boli infecțioase.

După activitatea antibacteriană cedează antibioticelor contemporane și sunt mai toxice. Întrucât ele sunt întrebuințate mulți ani la rând, majoritatea microorganismelor au devenit rezistente la ele.

CLASIFICAREA SULFAMIDELOR

A. Sulfamidele cu acțiune sistemică:

I. De scurtă durată ($T_{1/2}H_{1/2}$ < 8 ore): sulfanilamida (streptocidul), sulfatiazolul (norsulfazolul), sulfadimidina (sulfadimezina), sulfaetidolul (etazolul), sulfacetamida (sulfacilul), sulfacarbamida (urosulfanul), sulfafurazolul; sulfamerazina, sulfametizolul, sulfizomidina, sulfapiridina.

II. De durată medie ($T_{1/2}H_{1/2}$ 8-24 ORE): sulfametoxazolul, sulfafenazolul, sulfadiazina (sulfazina).

Preparatele combinate: Co-trimaxazolul (biseptol, bactrim), Co-trimazina, Antrima.

III. De durată lungă ($T_{1/2}H_{1/2}$ 24-48 ore): sulfametoxipiridazina (sulfapiridazina), sulfamonometoxina, sulfadimetoxina, sulfametoxidiazina.

Preparatele combinate: **Sulfatonul.**

IV. De durată ultralungă ($T_{1/2}H_{1/2}$ 60-120 ore): sulfalenul, sulfadoxina.

B. **Sulfamidele cu acțiune intestinală:** ftalilsulfatiazolul (ftalazolul), ftalilfapiridazina (ftazina), sulfaguanidina (sulgina), disulformina, succinilsulfatiazolul.

Azo-compușii: salazosulfapiridina, salazosulfapiridazina, salazodimetoxina.

C. Sulfamidele cu acțiune topică: sulfacetamida (sulfacilul), sulfadiazina argentică, mafenidul.

V. Sulfamide asociate cu alte preparate.

A. *Asociate cu acidul salicilic:* salazodina (Salazopiridazin[R]), salazodimetoxina, salazosulfapiridina (Sulfasalazin[R]).

B. *Asociate cu trimetoprimul:* co-trimoxazol (Bactrim[R], Biseptol[R]), lidaprim, sulfaton, ditrim, poteseptil.

Mecanismul de acțiune. Fiind după structura chimică similari cu acidul paraaminobenzoic (APAB), intră în concurență cu acest metabolit, necesar pentru sinteza acidului folic în celula microbiană. Dereglarea sintezei APAB duce la modificarea sintezei acizilor nucleici și nucleozidelor, deoarece celula microbiană folosește în loc de APAB sulfanilamidele. Ele manifestă efect bacteriostatic.

Concomitent cu acțiunea antibacteriană, sulfanilamidele posedă efect antiinflamator moderat, pe contul limitării migrării leucocitelor și stimulării formării glucocorticoizilor.

Spectrul de acțiune. Se consideră că sulfanilamidele au un spectru larg ce include microorganismele gram-pozitive (streptococi, unele tulpini de stafilococi, pneumococi, bacilul antrax) și gram-negative (gonococi, meningococi, colibacili, salmonele, shigelle, bacilul influenței etc.), vibrionii holerei, virusurile mari (agenții trachomei, psitacozei, ornitozei, limfogranulomatozei), protozoare (toxoplasme, plasmodiul malariei), fungi patogeni, actinomicete, histoplasme, chlamidii, nocardii, legionele, pneumochisturi. O sensibilitate moderată prezintă enterococii, streptococii viridans, klebsielele, proteul, clostridiile, brucela, micobacteriile leprei. Celelalte microorganisme sunt rezistente. Utilizarea excesivă și îndelungată a sulfanilamidelor a determinat o creștere considerabilă a numărului de tulpini rezistente. Stafilococii și enterococii prezintă actualmente un procent foarte mare de tulpini rezistente. Gonococii, inițial sensibili, actualmente au devenit progresiv rezistenți. Numărul de tulpini rezistente de meningococi și de bacili dizenterici este în creștere. Nocardia, micoplasmele, hlamidiile, toxoplasmele și plasmodiile au rămas sensibile. Sulfanilamidele pot favoriza creșterea ricketsiilor.

Indicații. Odată cu reducerea sensibilității microorganismelor la sulfanilamide utilizarea lor este limitată, îndeosebi a preparatelor monocomponente de durată scurtă și medie. Mai frecvent actualmente se folosesc sulfanilamidele combinate și cele de durată lungă și ultralungă. Indicațiile sunt dependente de modul de administrare. Astfel, preparatele cu acțiune sistemică sunt utlizate în:

- angine, tonzilite, faringite, otite, bronșite, bronșiectazii (sulfanilamide de scurtă durată sau combinate);
- pneumonia pneumocistică (preparatele combinate);
- infecțiile căilor biliare (sulfalen, sulfadimetoxină, sulfametoxipiridazină);
- infecțiile urinare (sulfacarbamidă, sulfanilamide de durată lungă și ultralungă);
- urosepsis (preparatele combinate);
- infecțiile provocate de chlamidii, toxoplasme, nocardii, plasmodiii malariei (sulfanilamide combinate, sulfamonometoxină, sulfametoxipiridazină);

Preparatele cu acțiune intestinală se indică în:

- enterite, colienterite, colite (ftalilsulfatiazolul, ftalilfapiridazina, sulfaguanidina, disulformina, succinilsulfatiazolul);
- colita ulceroasă nespecifică, boala Cronh (azo-compușii).

Sulfanilamidele cu acțiune topică se utilizează în oftalmologie în:

- conjunctivite, blefarite, blenoree etc.

Efecte adverse: Sulfanilamidele sunt chimioterapice cu o gamă variată de reacții adverse și relativ frecvente. Printre acestea se pot menționa:

1) alergice (relativ frecvente) – febră, erupțiile cutanate, urticarie, prurit, edemul angioneurotic, sindrom de tipul boala serului, fotosensibilizarea, vasculite alergice, mai rar eritemul exudativ (sindrom Stevens-Johnson, Lyele);

2) hematologice (rar sau foarte rar) - anemie hemolitică (imună sau idiosincra-

zică în caz de deficit de glucoză – 6 – fosfatdehidrogenază); anemie aplastică (datorită acțiunii toxice); agranulocitoză, trombocitopemie (alergică sau toxică); methemoglobinemie (mai frecventă la copii, îndeosebi nou-născuți și primul an de viață din cauza prezenței hemoglobinei fetale și activității reduse a methemoglobinreductazei, glutationreductazei etc.);

3) digestive (relativ frecvente) - anorexie, greață, vomă, diaree, stomatită (se consideră că acestea sunt cauzate de deficitul acidului folic, îndeosebi la utilizarea preparatelor combinate); hepatită cu necroză difuză;

4) renale - cristalurie, hematurie, colici, obstrucție renală cu oligo- sau anurie; necroză tubulară și angeită renală necrotizată (toxice sau alergice);

5) diverse (rar sau foarte rar) - hipotiroidism sau boala Basedow; polinervite, depresii, acufene, ataxie, convulsii, dereglări psihice (uneori acute), icter nuclear (hiperbilirubinemie prin competiție, în procesul de conjugare și deplasarea de pe proteine), sindromul lupusului eritematos, hipotrofie, dereglările spermatogenezei.

Contraindicații. Hipersensibilitate față de sulfanilamide, furosemid, diuretice tiazidice, inhibitorii carboanhidrazei și derivații sulfonilureei, afecțiuni renale și hepatice (tab. 86).

Sulfadimetoxina (Madribon[R]) – se absoarbe lent din tractul gastrointestinal, se conjugă cu albuminele sanguine, se acumulează în bilă, pătrunde în cavitatea pleurală, traversează lent bariera hematoencefalică. Se elimină cu urina sub formă de glucuronide (de aceea nu provoacă cristalurie).

Ftalilsulfatiazolul (Ftalazol[R]) are o acțiune de durată scurtă practic nu se absoarbe din intestin, unde își manifestă efectul antimicrobian. Se întrebuințează în tratamentul dizenteriei, colitei, enterocolitei, amebiazei.

Sulfacetamidul (Sulfacil sodiu[R], Albucid[R]) este hidrosolubil și se utilizează extern și parenteral. Este eficient sub formă de picături oftalmice, care se folosesc în tratamentul conjunctivitelor, blefaritelor, pentru prevenția și tratamentul blenoreei la nou-născuți.

Sulfanilamidele asociate cu alte preparate farmacologice

Prezintă interes sporit asocierea sulfanilamidelor cu substanțele care dereglează sinteza purinelor microbiene la diverse etape (fig. 13).

Sulfanilamidele combinate sporesc activitatea antimicrobiană și efectul devine bactericid.

Salazodina (Salazopiridazin[R]) este un azocompus al sulfametoxipiridazinei și acidului salicilic, care în organism se scindează în salazodină și acidul 5-aminosalicilic, care exercită acțiune antibacteriană și antiinflamatoare, manifestă activitate imunomodulatoare moderată.

Se întrebuințează în tratamentul pacienților cu colită ulceroasă nespecifică, care decurge pe fundalul dereglărilor autoimune.

Co-trimoxazolul (Bactrim[R], Biseptol[R]) - prezintă un preparat din două componente: sulfametoxazol (preparat sulfanilamid) și trimetoprim. Sulfometoxazolum dereglează sinteza acidului dihidrofolic, iar trimetoprimul preîntâmpină formarea acidului tetrahidrofolic, necesar pentru viabilitatea microorganismelor. Fiecare com-

ponent separat exercită acţiune bacteriostatică, iar în asociere – bactericidă. Co-trimoxazolul este activ faţă de bacteriile rezistente la sulfanilamide.

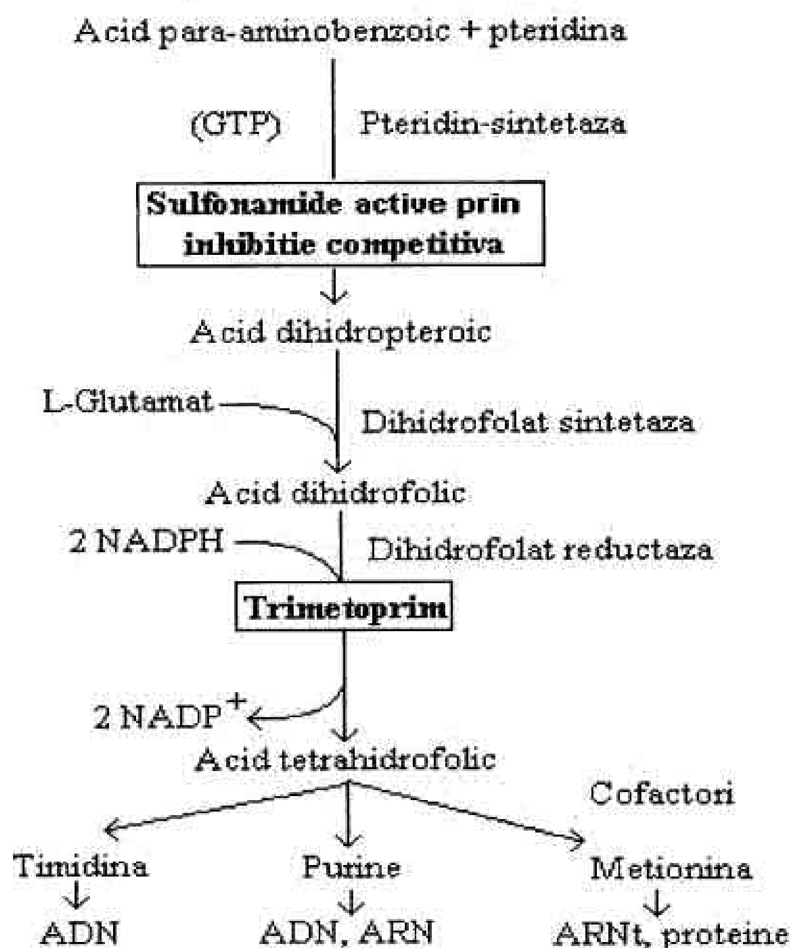


Fig. 13. *Mecanismul de acţiune a sulfanilamidelor asociate cu alte preparate*

Indicaţii. Bronşite şi pneumonii, abces pulmonar, uretrite, cistite, pielonefrite, colecistită, dizenterie, enterocolită, vaginită, piodermii, malarie, toxoplasmoză.

Tabelul 86

Sulfanilamidele antibacteriene

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Sulfadimidină, (Sulfadimezina) *Sulfadimidinum*	Pulbere, comprimate, câte 0,25 şi 0,5 g	Intern, câte 1-2 comprimate de 4-6 ori/zi
2.	Sulfaetidol (Etazol) *Sulfaethidolum*	Pulbere, comprimate, câte 0,25-0,5 g	Intern, câte 1-2 comprimate de 4-6 ori/zi

3.	Sulfametoxipiridazină (sulfapiridazina) *Sulfamethoxypyridazinum*	Pulbere, comprimate, câte 0,5 g	Intern, câte 1-2 comprimate pe zi
4.	Ftalilsulfatiazol (Ftalazol) *Phthalylsulfathiazolum*	Pulbere, comprimate, câte 0,5 g	Adulți: intern, fiecare 4 ore câte 1,0 g
5.	Sulfametoxipirazină (Sulfalen) *Sulfametoxypyrazinum*	Comprimate, 0,2 g	Câte un comprimat o dată în 7-10 zile în infecții cronice sau 1 comprimat pe zi în infecții acute cu decurgere rapidă
6.	Sulfacetamid (Sulfacil sodiu) *Sulfacetamide sodium*	Pulbere, sol.30% pentru injecții în fiole, 5 ml și flacoane, 5 și 10 ml. Sol. 20% și 30% în tuburi cu picurători, 1,5 ml și flacoane, 5 și 10 ml. Sol. 10% de sulfacilă cu metilceluloză. Unguent, 30%-10 g	În oftalmologie, picături în sacul conjuctival. I/v lent, de 2 ori pe zi
7.	Salazopiridazină (Salazodină) *Solazopyridazinum*	Comprimate și supozitorii, 0,5 g. Suspensie, 5%, flacoane, 2500 ml	Intern, câte 0,5 g de 4 ori pe zi. Rectal, câte un supozitoriu 2-4 ori pe zi. Suspensia intrarectal, câte 20-40 ml 1-2 ori pe zi
8.	Co-trimoxazol (Bactrim, Biseptol) *Co-trimoxazolum*	Comprimate, câte 20 în convalută	Intern, câte 2 comprimate de 2 ori pe zi

Capitolul XX. SUBSTANȚELE ANTIMICROBIENE CU STRUCTURĂ CHIMICĂ DIVERSĂ

De rând cu preparatele antimicrobiene biosintetice şi semisintetice, există un şir de compuşi chimici sintetici, care, de asemenea, posedă proprietăţi antibacteriene cu spectru larg de acţiune şi deseori sunt mai puţin toxice şi provoacă reacţii indezirabile moderate.

De regulă, în practica medicală au găsit răspândire largă chinolonele şi fluorochinolonele, derivaţii 8-oxichinolinei, nitrofuranului, chinoxalinei ş. a. (tab. 87)

CHINOLONELE ŞI FLUOROCHINOLONELE

Derivaţii 4-chinolonei după mecanismul acţiunii se deosebesc principial de celelalte substanţe antimicrobiene, fiind active faţă de tulpinile microorganismelor rezistente, inclusiv faţă de cele plurirezistente.

Clasificarea:

• **I-a generaţie** (care nu conţin fluor): acidul nalidixic, cinoxacina, rosoxacina, acidul oxolinic şi acidul pipemidinic.

• **II-a generaţie** (fluorchinolonele):

1. Monofluorchinolonele: ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, pefloxacina, enoxacina.

2. Difluorchinolonele: lomefloxacina, difloxacina, sparfloxacina, amfloxacina.

3. Trifluorchinolonele: fleroxacina, tosufloxacina, temafloxacina.

Clasificarea fluorochinolonelor:

- **I-a generaţie:** ciprofloxacină, ofloxacină, norfloxacină, pefloxacină, lomefloxacină, epoxifloxacină.
- **a II-a generaţie (respiratorii):** levofloxacină, gemifloxacină.
- **a III-a generaţie (respiratoro-anaerobe):** gatifloxacină, trovafloxacină, xacifloxacină, clindafloxacină.

Mecanismul de acţiune. Chinolonele blochează sinteza ADN-ului prin inhibiţia ADN-ginazei microbiene, manifestând efect bactericid.

Spectrul antimicrobian. Chinolonele nefluorate sunt active preponderent faţă de bacteriile gram (-) din clasa enterobacteriacee *(E.coli, Enterobacter spp., Proteus spp., Klebsiella spp.,Shigella spp., Salmonela* spp.*).*

Chinolonele fluorate posedă spectru antibacterian mult mai larg. Ele sunt active faţă de majoritatea tulpinilor gram (-) şi unele bacterii aerobe gram (+), inclusiv *E.coli, Shigella spp., Salmonella spp., Enterobacter spp., Klebsiella spp., Proteus*

spp., Serratia spp., Providencia spp., Legionella spp. şi multe alte tulpini. Faţă de fluorochinolone sunt moderat sensibili streptococii, *M.tuberculosis*, îndeosebi micobacteriile atipice care se multiplică rapid.

Efecte adverse. Chinolonele nefluorate (de generaţia I) provoacă reacţii hematologice (trombocitopenie, leucopenie, anemie hemolitică), hepatite, icter colestatic.

Fluorochinolonele, de regulă, sunt foarte bine tolerate. Rareori pot produce artralgii, mai ales la copii, ca urmare a lezării cartilajului de creştere. Din acest motiv sunt contraindicate la copii şi tineri sub 18 ani. Sunt descrise cazuri de cristalurie, candidoze ale mucoasei cavităţii bucale şi/sau candidoză vaginală.

Indicaţii. Chinolonele nefluorate sunt utilizate numai pentru tratamentul infecţiilor urinare şi intestinale (enterite şi enterocolite bacteriene).

Fluorochinolonele sunt indicate în infecţii grave ale sistemului ORL, căilor respiratorii şi intestinale (inclusiv tifosul abdominal), holeră, gonoree, meningită, sepsis, tuberculoză (ciprofloxacina, ofloxacina şi lomefloxacina în calitate de preparate „de releu").

Contraindicaţii. Hipersensibilitate individuală la preparate, sarcină, insuficienţă hepatică şi renală, copii şi tineri până la 18 ani, perioada alaptării, ateroscleroză cerebrală severă.

Ofloxacina nu se admite de întrebuinţat concomitent cu antacidele şi preparatele ce conţin fier. Norfloxacina este incompatibilă cu ciclosporina.

Acidul nalidixic (Negram®, Nevigramon®, Urogram®) se absoarbe bine din tractul gastrointestinal. Sub formă neschimbată se elimină prin rinichi creând concentraţie înaltă în urină. Este activ predominant faţă de bacteriile gram (-).

Indicaţii. În tratamentul infecţiilor căilor urinare, biliare, respiratorii.

Efecte adverse. Dispepsie, verij, dereglarea somnului.

Fluorochinolonele, comparativ cu chinolonele, au un spectru ultralarg de acţiune, sensibilitatea microorganismelor faţă de ele fiind de peste 95%, penetrează benefic în organism, se absorb rapid şi complet, pătrund în toate organele şi ţesuturile, au durată de acţiune prolongată, se utilizează de 1-2 ori pe zi, posedă grad înalt de activitate bactericidă, rezistenţa bacteriilor faţă de ele fiind minimă, manifestă tolerabilitate bună şi frecvenţa redusă a efectelor adverse.

Ofloxacina (Tarivid®) ca şi alte fluorochinolone manifestă spectru larg de acţiune antibacteriană. Este efectivă faţă de microorganismele rezistente la antibiotice şi sulfanilamide. Exercită acţiune bactericidă.

Indicaţii terapeutice. Infecţii ale sistemului bronhopulmonar, organelor cavităţii abdominale, rinichilor şi căilor urinare, ginecologice şi sexual-transmisibile. În calitate de preparat alternativ se întrebuinţează în tratamentul tuberculozei.

Efecte adverse. Rareori reacţii alergice, edemul feţei, dereglări dispeptice, nelinişte, reacţii hematologice, perturbarea perceperii mirosului şi gustului.

Lomefloxacina este un agent antimicrobian sintetic cu spectru larg de acţiune pentru administrare orală. Este un agent bactericid cu activitate *in vitro* asupra unui spectru larg de germeni gram-negativi şi gram-pozitivi. Acţiunea bactericidă a lomefloxacinei rezultă din interacţiunea cu activitatea enzimei bacteriene ADN-giraza, care este necesară pentru transcripţia şi replicarea ADN-ului bacterian.

Indicații. Infecții ale aparatului respirator inferior; infecții ale tractului urinar.

Reacții adverse. Reacțiile cu incidență mai mare s-au manifestat prin apariția unor efecte ca greață, cefalee, amețeală, fotosensibilitate, diaree.

Derivații 8-oxichinolinei

Posedă proprietăți: antibacteriene, antiparazitare și antifungice. Sunt folosite în calitate de preparate chimioterapice și antiseptice.

Clasificarea:

1. *Preparate, care practic nu se absorb din tractul gastrointestinal:* chinofarm (enteroseptol), clorchinaldol (intestopan, mexaform), chiniofon, intetrix.
2. *Preparate care se absorb din tubul digestiv și se folosesc în tratamentul infecțiilor tractului urinar:* nitroxolina (5-NOK®).

Derivații 8-oxichinolinei care practic nu se absorb din tubul digestiv se utilizează în tratamentul infecțiilor intestinale: dizenterie, colită, amebiază, giardioză, colită ulceroasă.

Din cauza efectelor indezirabile severe (cefalee, parestezie, slăbiciune musculară, neuropatie mielooptică, polineurite periferice și atrofia nervului optic), utilizarea derivaților 8-oxichinolinei în majoritatea țărilor este interzisă.

Nitroxolina (5-NOK) se folosește în calitate de preparat de alternativă în infecțiile căilor uroexcretoare (pielonefrită, cistită, uretrită, prostatită).

Farmacocinetica. Se absoarbe bine din tubul digestiv. Se distribuie rapid din sânge în urină. Nu se metabolizează, ci se elimină sub formă neschimbată prin urină. Concentrații bacteriostatice minime după o singură priză se mențin timp de 3 ore, iar după 0,4 g – 7 ore.

Reacții adverse. Uneori survine greață, vomă, micșorarea apetitului; foarte rar se constată erupții cutanate; ocazional – parestezii, polinevrite, afecțiunea nervului oculomotor, mielopatie, tahicardie, ataxie, cefalee, dereglări hepatice, colorarea urinei în oranj-galben.

Clorchinaldolul se indică în afecțiunile vaginului cauzate de germenii sensibili.

Contraindicații. Sensibilitate la preparat.

Reacții adverse. Senzație de usturime și prurit în vagin.

Derivații nutrofuranului

Derivații nitrofuranului se caracterizează prin prezența în structura chimică a nitrogrupei ($-NO_2$).

Clasificarea nitrofuranelor:

- **cu acțiune resorbtivă** – nitrofurantoina (furodonina), furazidina (furagina), nifuratelul (macmiror), nitrofuralul (furacilina), furazolidona.
- **cu acțiune intestinală** – nifuroxazida, furazolidona.
- **cu acțiune topică** – nitrofuralul (furacilina), furazidina (furagina).

În funcție de structura chimică, nitrofuranele parțial se deosebesc între ele după spectrul activității antimicrobiene.

Spectrul de acțiune. Bacteriile gram "+" și gram "–" - stafilococi, streptococi, enterococi, pneumococi, meningococi, colibacilul, salmonele, shighele, klebsiele, enterobacter, bacilul antrax, proteu, v. holerei, anaerobi; protozoare: trichomonade, lamblii; fungi: - candida.

Mecanismul de acțiune. Influențează asupra microorganismelor ce posedă reductaze pentru grupa nitro. În procesul metabolismului se formează substanțe toxice ce afectează peretele celular, inhibă ireversibil NADP, ciclul Krebs și alte procese biochimice. Ca rezultat se deregleazǎ funcția membranei citoplasmatice cu efect bactericid. Nitrofuranele, precum și metaboliții lor, pot forma complexe cu acizii nucleici, ceea ce duce la inhibiția sintezei proteinelor și respectiv la efect bacteriostatic.

Indicații:

- piodermii, angine, conjunctivite, plăgi purulente (local - nitrofuralul, furazolidonul, furazidina);
- infecțiile căilor uroexcretorii (nitrofurantoina, furazidina, furagina solubilă);
- toxicoinfecții alimentare, dizenterie, enterocolite (furazolidonul, furazidina);
- infecții chirurgicale supurative (Solafur®);
- boli protozoice: giardioză, trichomoniază (furazolidonul).

Avantajele:

- Își păstrează efectul în prezența puroiului și altor produse de destrucție tisulară.
- Cresc rezistența nespecifică a organismului.
- Inhibă producerea de către microorganisme a toxinelor, respectiv se pot diminua simptomele intoxicației.
- Microorganismele pierd rezistența la fagocitoză.
- Sunt efective în caz de rezistență la alte antimicrobiene.
- Rar provoacă disbacterioză și candidoză.
- Sunt ieftine.

Derivații chinoxalinei

Au găsit întrebuințare în tratamentul infecțiilor anaerobe sau aerobo-anaerobe grave, determinate de tulpini polirezistente de microorganisme sau în caz de neeficiență a altor preparate antimicrobiene. La această grupă se referă: *chinoxidina, dioxidina, dioxiplastul.*

Compușii chinoxalinici, în calitate de antimicrobiene de rezervă, se utilizează în infecții grave ale căilor respiratorii, intraabdominale, cutanate și a aparatului locomotor (abcese, flegmoane, plăgi purulente, combustii etc.). Se administrează numai la adulți.

Reacții adverse. Tulburări dispeptice, fasciculații musculare ale gambelor, frisoane, reacții alergice, insuficiența suprarenalelor.

Contraindicații. Hipersensibilitate față de preparate, insuficiența corticosuprarenalelor, perioada lactației, copii până la 18 ani.

Derivații nitroimidazolului

Preparatele monocomponente

A. ***Cu acțiune sistemică:*** *metronidazol (trichopol, flagil, metrogil, zoacid etc.), tinidazol (fasigin, tinimed, tiniba etc.), ornidazol (tiberal), nimorazol (naxodjin), secnidazol.*

B. ***Pentru uz topic:*** *aminitrozol, metronidazol.*

Preparatele combinate

A. **Pentru uz topic**: helicocină (metronidazol + amoxicilină); ginalgină (metronidazol + clorchinaldol); clion-D (metronidazol + miconazol); terfinan (metronidazol + nistatin + neomicină + prednisolon); trichomicon (metronidazol + cloramfenicol + nistatină + lactoză); medozol (metronidazol + clotrimazol + neomicină + hexestrol + azulenă); sulfacetamida + metronidazol (unguent pentru tratamentul acneei rozacee).

Spectrul de acțiune:

• Protozoare: *Entamoeba hystolitica, Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis, Balantidium coli, Blastocystis hominis,*

• *Bacteriile anaerobe: Bacteroides spp (B.fragiles), Clostridium, Fusobacterium, H. Pylori, (Campilobacter pylori), Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.,

Mecanismul de acțiune. Preparatele sunt cuplate selectiv de agenții anaerobi cu impiedicarea producerii de hidrogen. Ca urmare are loc lipsirea anaerobilor de echivalenții reductori cu blocarea anumitor procese metabolice.

Se consideră, de asemenea, că în agenții anaerobi are loc reducerea nitrogrupei cu participarea feredoxinei. Produsele rezultate interacționează cu diferite macromolecule intracelulare cu afectarea lor, inclusiv lezarea lanțului de ADN. S-a constatat o deosebită sensibilitate a timinei, o bază componentă a ADN-lui, față de derivații nitroimidazolului.

Indicații. Infecții anaerobe, trichomoniază vaginală, giardoză, dizenterie amebiană, balantidiază.

Reacții adverse. Greață, gust metalic, cefalee (relativ frecvent), diaree, uscaciunea gurii, disconfort epigastric, vărsături, arsuri vaginale, erupții cutanate, amețeli, somnolență, leucopenie tranzitorie (rareori); febră, congestie nazală, dizurie, scăderea libidoului, polinevrită, vertij, ataxie, convulsii (foarte rar).

DERIVAȚII TIOSEMICARBAZONEI ȘI PREPARATELE ASEMĂNĂTOARE

Derivații tiosemicarbazonei

Ambazona posedă acțiune bacteriostatică față de streptococul hemolitic și viridans, pneumococ.

Se indică în infecțiile acute ale cavității bucale și faringelui (faringite, angine, tonzilite, stomatite) cu scop de profilaxie și tratament.

Se administrează la copii de la 3 la 7 ani câte un comprimat de 3 ori/zi, iar la adulți câte un comprimat de 3-5 ori/zi peste 15-20 min după masă. Preparatul se menține în cavitatea bucală până la dizolvare, urmând ca pe parcursul a 3 ore să nu se ingereze lichide și alimente.

Dintre reacțiile adverse se pot constata reacții alergice sub formă de erupții cutanate.

Pronilidul (Falimint) exercită efect antiseptic, anestezic slab, revulsiv (provoacă o senzație de rece în cavitatea bucală cu inhibarea reflexelor de tuse etc.) și deodorant.

Se indică ca adjuvant în procesele inflamatorii ale cavității bucale și faringelui; pregătirea pacienților pentru manipulații în cavitatea bucală; înlăturarea mirosului neplăcut din gură. În aceste situații se administrează câte un drajeu de câteva ori în zi (până la 10), care se țin în gură până la dizolvarea completă. După administrarea preparatului se recomandă abținerea de la ingerarea lichidelor și alimentelor.

Preparatele asemănătoare pronilidului după efectele terapeutice și mod de administrare sunt Fitosept, Cameton, Camfomen, Septolete, Laripront, Hexaliz. În majoritatea din ele componentul activ este un antiseptic din grupa detergenților cationici.

Preparatele pot exercita următoarele **acțiuni**:
- anestezică locală (hexaliz),
- antiseptică (fitosept, cameton, camfomen, septolete, laripront, hexaliz),
- antitusivă (septolete),
- deodorantă (fitosept, septolete, laripront, hexaliz),
- antiinflamatoare (cameton, camfomen, septolete, laripront, hexaliz),
- regeneratoare (fitosept),
- antivirală (laripront),
- hemostatică (laripront, fitosept).

Preparatele **se indică în**:
- afecțiunile inflamatorii și infecțioase ale cavității bucale, laringelui și faringului,
- infecții respiratorii acute însoțite de afectarea tembrului vocii (răgușeală) (septolete, fitosept),
- miros neplăcut din gură (septolete, laripront, hexaliz, fitosept),
- rinite (cameton, canefomen),
- paradontază (fitosept),
- combustii, ulcerații ale mucoasei cavității bucale (fitosept),
- tuse iritantă, neproductivă (septolete),
- pregătirea pentru investigații instrumentale în cavitatea bucală.

Tabelul 87

Substanțele antimicrobiene cu structură chimică diversă

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Ofloxacină *Ofloxacinum*	Comprimate obducte, câte 0,2 g	Peroral, câte 0,2 g (1 comprimat) de 2 ori în zi
2.	Ciprofloxacină *Ciprofloxacinum*	Comprimate obducte, 0,25; 0,5; 0,75 g. Flacoane 50 și 100 ml Fiole, sol. 1%-10 ml	Peroral, câte 0,125-0,5 g de 2 ori în zi. Intravenos, câte 0,1; 0,2 g. Conținutul preparatului se dizolvă în sol. izotonică NaCl sau sol. 5% glucoză

3.	Clorchinaldol *Chlorquinaldolum*	Comprimate obducte, 0,1 g Comprimate pentru copii, 0,03 g Granule, 0,5 și 1,0 g	Intern, câte 0,2 g de 3 ori pe zi
4.	Nitroxolină *Nitroxolinum (5-NOK)*	Comprimate, 0,05 g	Intern, câte 2 comprimate 4 ori pe zi
5.	Nitrofural (Furacilina) *Nitrofuralum*	Pulbere, comprimate pentru administrare internă, câte 0,1g și pentru pregătirea soluțiilor, câte 0,02 g. Unguent, 0,2%	Intern, câte 0,1g de 3-5 ori pe zi. Extern, soluție 0,02% și unguent 0,2%
6.	Furazolidonă *Furazolidonum*	Comprimate, câte 0,05 g	Intern, câte 1-2 comprimate de 4 ori pe zi
7.	Nifuroxazidă *Nifuroxazinum*	Comprimate, 0,1g, suspenzie pentru uz intern 220 mg/5ml, flacon 90 ml	Câte 2 comprimate de 4 ori pe zi sau 5 ml suspenzie de 4 ori pe zi
8.	Dioxidină *Dioxydinum*	Soluție 1% în fiole 10 ml pentru uz topic, soluție 0,5%, fiole 10 și 20 ml pentru utilizare i/v, unguent, 5% în tuburi 25 și 50 g	Local și pentru introducerea în cavități soluție 1%, i/v soluție 0,5%; unguentul se aplică pe plăgi, piele

Capitolul XXI. ANTITUBERCULOASELE

Tuberculoza constituie o problemă majoră a medicinei contemporane, cu toată multitudinea de agenţi medicamentoşi folosiţi.

Microorganismul care o produce - *Mycobacterium tuberculosis* (deşi există şi alte tulpini de *Mycobacterii* care pot genera boala), capătă rapid rezistenţă la antibiotice, necesitând asocieri de mai multe medicamente. Acest aspect este cu atât mai important cu cât tratamentul durează, în general, între 6 luni şi 2 ani de zile.

O altă problemă legată de terapia bolii o reprezintă faptul că germenii incluşi în macrofage pot supravieţui, menţinându-şi capacitatea de infectare, fiind necesar atacul atât asupra germenilor liberi, cât şi a celor aflaţi intracelular, fapt uneori destul de dificil.

Medicaţia antituberculoasă poate fi divizată în:

Antituberculoase majore (cele mai eficiente - foarte active, difuzează larg în organism, inclusiv în leziunile cazeoase, sclerificate şi spaţiile intracelulare, posedă efecte adverse în general mai reduse):

A. Antibioticele

1. Ansamicinele: rifampicină, rifabutină, rifamicină, rifaximină.
2. Aminoglicozidele: streptomicină.

B. Preparate sintetice: isoniazidă, ftivazidă, metazidă, opiniazidă, etambutol.

C. Preparate combinate: rifinag, rifater, rifacomb.

Antituberculoase minore (de rezervă - active asupra mutanţilor rezistenţi la antituberculoasele majore, variabil penetrează intralezional, intracelular, manifestă de regulă reacţii adverse mai toxice ca cele de elecţie):

A. Antibiotice: kanamicină, cicloserină, florimicină sulfat, viomicină, capreomicină.

B. Preparate sintetice: etionamidă, protionamidă, pirazinamidă, (PAS-ul) acid aminosalicilic, tiosemicarbazonă, lomefloxacină, ofloxacină, ciprofloxacină.

Antituberculoasele majore

Isoniazida reprezintă principalul agent antituberculos folosit. Are efect tuberculostatic asupra germenilor aflaţi în stare de repaus şi efect tuberculocid pentru cei în faza de diviziune. Acţionează atât asupra germenilor liberi, cât şi asupra celor incluşi în macrofage.

Mecanismul de acţiune este puţin cunoscut. Se consideră că el constă în blocarea sintezei acidului micolic, constituent de bază al peretelui bacterian. Acesta este caracteristic bacilului Koch, fapt ce ar putea motiva specificitatea substanţei pentru agentul tuberculos.

Rezistanţa se instalează destul de repede, când se administrează ca monoterapie, prin selectarea şi multiplicarea ulterioară de mutanţi deja rezistenţi (circa unul la 10 bacili).

Se absoarbe cvasitotal după administrare orală, atingând un maxim plasmatic la 1-2 ore. $T^{1/2}$ este de circa 3 ore. Are o penetrabilitate bună în ţesuturi, inclusiv în LCR.

O calitate deosebită este capacitatea de a pătrunde şi în cazeum, acţionând şi la acest nivel.

Se utilizează în toate tipurile de tuberculoză ca medicament de primă intenţie (evident în asociere cu alte antituberculoase).

Efectele adverse sunt frecvente, dar rareori severe: rush, erupţii cutanate, artralgii şi mult mai rar eozinofilie, trombocitopenie, icter sau neutropenie.

Un fenomen destul de des întâlnit, sub terapie cu isoniazida, cu urmări uneori grave, este neurotoxicitatea, ca urmare a afectării stratului de mielină, cu apariţia nevritei optice, dar şi cu afectarea SNC (ataxie, confuzie, stupor şi chiar comă).

Ftivazida, metazida şi *opiniazida*, similar isoniazidei, inhibă sinteza acizilor nucleici şi acidului micolic din membrana bacilului Koch. Se utilizează în tratamentul tuberculozei pulmonare şi extrapulmonare active; profilaxia tuberculozei.

Rifampicina este un antibiotic produs de *Streptomyces medirerranei*, cu un spectru antibacterian larg.

Bacilul tuberculos este în mod deosebit sensibil, având efect bactericid.

Este utilizată, de asemenea, în infecţii cu stafilococ, enterobacteriacee (*E.coli*, Proteus, B. piocianic, Klebsiella etc.), gonococ, mai ales în cazuri cu germeni plurirezistenţi.

Rifampicina se leagă de subunitatea β a ARN-*polimerazei* bacteriene ADN-*dependente*, împiedicând iniţierea procesului de transcripţie.

Blochează şi *revers-transcriptaza* (ADN-*polimeraza* ARN-*dependentă*), prezentă la retrovirusuri. Rezistenţa se instalează rapid, când se administrează ca terapie unică.

Se absoarbe bine intestinal şi deţine o bună penetrabilitate în ţesuturi.

Reacţiile adverse sunt, în general, minore: greaţă, vărsături, oboseală, dureri ale extremităţilor. Mai rar, poate induce trombocitopenie, eozinofilie, hemoglobinurie.

Deprimă imunitatea de tip celular, interferând cu reacţiile de hipersensibilitate întârziată. Este contraindicată la gravide, pentru că traversează placenta.

Colorează în roşu urina, materiile fecale, lacrimile, saliva, transpiraţia, aceasta constituind înca o dovadă a excelenţei sale penetrabilităţi în ţesuturile şi umorile organismului.

Rifampicina are capacitatea de inductor enzimatic, fiind capabilă să crească viteza de metabolizare a unor medicamente: tonicardiace, verapamil, corticoizi, anticoagulante orale etc.

Isoniazida îi scade viteza de metabolizare (prin inhibiţie enzimatică), reducând dozele administrate.

Rifabutina şi *rifaximina* împiedică sinteza proteinelor prin formarea unui complex stabil cu ARN-polimeraza ADN-dependentă şi în aşa fel se oprimă iniţierea

sintezei ARN. Ca rezultat se dezvoltă un efect bactericid, îndeosebi față de micobacteriile cu diviziune rapidă.

Se indică în tratamentul tuberculozei pulmonare şi extrapulmonare (în asociaţii); tratamentul leprei (în asociere cu o sulfonă).

Streptomicina este un aminoglicozid (vezi *Antibiotice aminoglicozide*), utilizat astăzi aproape exclusiv ca antituberculos.

Mecanismul de acțiune constă în inhibiția sintezelor proteice bacilare, cu efect de tip bactericid.

Rezistența se instalează rapid, când este administrată ca unică terapie. Este posibilă şi o selectare a unor germeni nativi rezistenți la streptomicină.

Substanța penetrează greu membranele biologice, inclusiv membrana macrofagelor, acționând aproape exclusiv asupra germenilor liberi.

Efectele adverse sunt cele ale antibioticelor aminoglicozide.

Antituberculoase minore

Sunt câteva medicamente cu efect antituberculos, dar care, din cauza reacțiilor adverse severe, sunt utilizate doar în cazuri de infecții cu germeni polirezistenți sau în infecții cu *Mycobacterii atipice.*

De menționat, că este total contraindicată asocierea a două substanțe din această clasă, toxicitatea fiind mult prea ridicată.

Cicloserina este un antibiotic cu spectru larg, produsă de *Streptomyces orchidaceus*, care blochează formarea peretelui bacterian.

Rezistența se instalează destul de rapid.

Cicloserina acționează eficient asupra bacilului Koch, dar şi asupra *E.coli*, stafilococi sau chlamidii. Fiind inactivată de pH-ul acid, nu are efect asupra bacililor tuberculoşi incluşi în macrofage.

Se absoarbe bine digestiv şi are o bună penetrabilitate în țesuturi, inclusiv în LCR. Se elimină renal, în mare parte nemetabolizată.

Este utilizată, în general, în cazuri de infecții cu germeni plurirezistenți.

Reacțiile adverse constau mai ales în neurotoxicitate: cefalee, tremor, reacții paranoide, confuzie, hiperreflexie etc. (cicloserina fiind strict interzisă la cei cu anamneză epileptică).

Kanamicina este un antibiotic aminoglicozid (vezi *Antibiotice aminoglicozide*), care poate fi utilizat ca alternativă la streptomicină, în cazurile de rezistență la aceasta.

Actualmente în calitate de substanțe antituberculoase de importanță vitală se folosesc şi unele preparate din grupa fluorchinolonelor (ciprofloxacina, ofloxacina şi lomefloxacina). Ultimele se utilizează pacienților cărora chimioterapia precedentă a fost neeficientă în legătură cu dezvoltarea rezistenței micobacteriilor sau când alte preparate nu sunt tolerate de bolnavi.

Pirazinamida este similară structural cu isoniazida. Acționează doar în mediul uşor acid, deci numai asupra germenilor incluşi în macrofage. Bacilii liberi sunt puțin afectați. O calitate deosebită o reprezintă capacitatea ei de a acționa şi asupra germenilor cu multiplicare lentă.

Efectul este de tip bacteriostatic, dar potențează foarte mult acțiunea isoniazidei, efectul devenind bactericid.

Mecanismul de acțiune rămâne necunoscut.

Rezistența se instalează rapid, când se administrează ca monoterapie.

Se absoarbe bine digestiv, cu o bună penetrabilitate în țesuturi, inclusiv în LCR.

Efectele adverse sunt în special de natură hepatică, cu icter și creșterea transaminazelor; leziunile histologice apar mult mai târziu. Mai poate provoca hiperuricemie (prin blocarea eliminării renale de urați), artralgii, anorexie, greață și vomă, disurie etc.

Etambutolul este activ strict asupra diferitor tulpini de *Mycobacterii*, celelalte bacterii fiind, practic, total rezistente. Efectul este de tip tuberculostatic, atât asupra germenilor liberi, cât și asupra celor incluși în macrofage.

Mecanismul de acțiune rămâne necunoscut, presupunându-se că medicamentul blochează includerea acidului micolic în peretele bacterian.

Rezistența apare rapid, când este administrat singur.

Se absoarbe bine digestiv și are o penetrabilitate bună în țesuturile și lichidele organismului.

Se elimină renal, în cea mai mare parte nemetabolizat.

Acidul para-aminosalicilic (PAS) are o selectivitate deosebită pentru bacilul tuberculos, celelalte bacterii, fiind neinfluențate.

Mecanismul de acțiune constă în blocarea *dihidropteroat-sintetazei*, deci stopează formarea acidului dihidrofolic. Interesant este faptul că și sulfanilamidele antibacteriene blochează aceeași enzimă, dar sunt total ineficiente în cazul bacilului Koch.

Rezistența se instalează rapid. Eficacitatea ca antituberculos este redusă, dar potențează marcat acțiunea și scade frecvența apariției rezistenței la alte antituberculoase.

Acționează atât asupra germenilor liberi, cât și asupra celor incluși în macrofage, efectul fiind de tip tuberculostatic.

Se absoarbe bine digestiv și se elimină, în cea mai mare parte prin urină, sub formă acetilată. Penetrabilitatea în țesuturi este moderată.

Generează frecvent tulburări digestive și, mai rar, tulburări hematologice, cu leucopenie, agranulocitoză, eozinofilie.

Etionamida este asemănătoare structural cu isoniazida, eficacitatea ei fiind mai mică. Are efect de tip tuberculostatic.

Poate fi utilizată în infecții cu tulpini rezistente la isoniazidă.

Mecanismul de acțiune al substanței este necunoscut.

Se absoarbe bine digestiv, deținând și o penetrabilitate suficientă în țesuturi, inclusiv în LCR și chiar în cazeum.

La asocierea cu isoniazida inhibă (prin competiție) acetilarea acesteia, putându-se reduce dozele, cu efecte adverse diminuate.

Reacțiile adverse sunt frecvente: anorexie, vărsături, hipotensiune, afectare nervoasă (parestezii, cefalee, tremor, diplopie, tulburări olfactive) etc.

Capitolul XXII. ANTIMICOTICELE

Antimicotice se numesc substanțele medicamentoase care posedă proprietăți fungicide sau fungistatice și se întrebuințează pentru profilaxia și tratamentul micozelor (**micoze** – boli provocate de ciuperci parazitare).

Clasificare în funcție de proveniență:

A. Antibiotice antimicotice: grizeofulvina, nistatina, levorina, natamicina, amfotericina B.

B. Antimicotice de sinteză

1) **Derivații de imidazol:** ketoconazol, mikonazol, clotrimazol, econazol, zoconazol, tioconazol, oxiconazol, bifonazol, sulconazol, terconazol.

2) **Derivații de triazol:** fluconazol, itraconazol, terconazol.

3) **Acizii grași:** acidul undecilenic, undecilinatul de zinc.

4) **Alilaminele:** naftifină, terbinafină.

5) **Morfoline:** amarolfină.

6) **Tiocarbanilidele halogenate:** fluonilidă.

7) **Acizii fenoli:** buclosamidă.

8) **Diverse structuri:** tolnaftat, tolciclat, ciclopiroxolamină.

Clasificarea antimicoticelor în funcție de modul de administrare

1. ***Exclusiv local:*** econazol, izoconazol, bifonazol, tioconazol, naftifină, tolnaftat, tolciclat, amarolfină, ciclopiroxolamină, acid undecilenic, iod, rezorcină, acid salicilic, biclosomidă, fluonilidă, clemizol, terconazol, oxiconazol.

2. ***Exclusiv sistemic:*** grizeofulvină, itraconazol, fluconazol, voriconazol.

3. ***Local și sistemic:*** flucitozină, ketoconazol, terbinafină, amfotericina B, miconazol, natamicină, nistatină, clotrimazol.

Mecanismul de acțiune al antimicoticelor diferă în funcție de particularitățile farmacocinetice și farmacodinamice ale preparatelor de tipul ciupercilor asupra cărora acționează, precum și de formele clinice ale micozelor.

Totodată s-au constatat unele aspecte comune ale mecanismului de acțiune: inhibă activitatea enzimelor-cheie de tipul ergosterolului – component structural de bază al ciupercilor; se cuplează cu sterolii membranelor celulare, dereglând în așa mod permeabilitatea lor, având ca repercusiune efect funest asupra fungilor; dereglează sinteza acizilor nucleici, ceea ce duce la stoparea multiplicării ciupercilor; împiedică transportul aminoacizilor, fosfaților, micro- și macroelectroliților prin membranele celulare, având drept consecință efect fungicid sau fungistatic.

De remarcat, unele antifungice posedă proprietăți nu numai antimicotice, dar și antibacteriene, antivirotice și imunomodulatoare.

Clasificarea antimicoticelor în funcție de mecanismul de acțiune

I. Cuplarea ireversibilă cu ergosterolul și alți steroli specifici din membrana celulelor fungice cu dereglarea permeabilității membranare și pierderea de ioni, macromolecule cu consecințe toxice: amfotericina B, nistatina, natamicina, levorina.

II. Împiedicarea formării ergosterolului prin inhibiția unor enzime specifice (lanosterol demetilaza, scuolenepoxidaza): ketoconazolul, derivați de imidazol și triazol, miconazolul, terbinafina, amarolfina.

III. Inhibiția sintezei acizilor nucleici: grizeofulvina, flucitozina.

IV.* Inhibă permeabilitatea membranei pentru ioni (K^+), fosfați, aminoacizi, proteine, indispensabile metabolismului fungic: ciclopiroxolamina.

Indicații terapeutice:

- ***Micoze sistemice:*** *candidoză* (natamicină, clotrimazol, ketoconazol, fluconazol etc.; *favus* (grizeofulvină, ketoconazol, terbinafină); *criptococcoză* (amfotericină B, micoseptină, itraconazol, ciclopiroxolamină); *blastomicoză* (amfotericină B, ketoconazol, terbinafină); *trichomoniază* (levorină, clion-D).
- ***Micoze locale:*** *candidoză* (flutrimazol, tioconazol, micozolon); *trihofitia, microsporia și epidermofiția* (grizeofulvină, clotrimazol, naftifină, acid undecilenic); *onicomicoze* (natamicină, bifonazol, amarolfină); *micoze oftalmice* (ketoconazol, itraconazol); *micoze ale cavității bucale* (ketoconazol, fluconazol; *otomicoze* (natamicină, econazol).

Amfotericina B (Fungizone®) este un antibiotic macrolid, eficient în infecțiile sistemice cu *Candida albicans*.

Mecanism de acțiune: amfotericina B are acțiune fungistatică sau fungicidă, în funcție de concentrație și de germenul patogen. Ea se leagă ireversibil de ergosterolul din structura membranelor celulelor fungice, permițând efluxul unor ioni și al unor macromolecule, fapt ce duce la moartea sau inhibarea multiplicării celulei.

Spectrul antimicrobian cuprinde specii de *Candida, Aspergillus, Blastomices, Coccidioides, Histoplasma, Sporoides, Torulopsis* etc.

Amfotericina B prezintă și proprietăți imunostimulante, atât în ceea ce privește imunitatea umorală, cât și cea celulară.

Indicații. În micozele sistemice, candidozele sistemice, histoplasmoză, aspergiloză, septicemie și endocardită cu Candida, criptococoză etc.

Reacții adverse. Frecvent, în timpul perfuzării antimicoticului, pot apare frisoane, febră, vomă, anorexie, artralgii, mialgii, aritmii cardiace.

Cea mai redutabilă reacție adversă este reprezentată de afectarea toxică a tubilor renali, reversibilă la oprirea tratamentului și manifestată prin hematurie, cilindrurie, pierdere de ioni de potasiu și de bicarbonat, creșterea ureei urinare. Afectarea renală severă impune oprirea administrării.

Flucitozina (Ancotil®) este o pirimidină fluorată, înrudită cu fluorouracilul, care are un spectru antifungic ce cuprinde tulpini de *Candida, Cryptococcus* și *Aspergillus*.

Mecanism de acțiune. Acționează ca un inhibitor puternic al timidilat sinteta-

zei. Ca urmare a inhibării acestei enzime, este afectată sinteza ADN-ului în celulele micotice.

Indicații. În infecții urinare cu *Candida*, meningită criptococozică sau candidozică.

Reacții adverse. Supresia măduvei hematopoietice, cu leucopenie și trombocitopenie, rash cutanat, greață, vomă, diaree, enterocolită, disbacterioze intestinale, creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice, azotemie.

Ketoconazolul (Nizoral®) este un derivat imidazolic cu spectru antimicotic larg, activ în micozele sistemice determinate de specii de *Candida, Blastomices, Coccidioides, Paracoccidioides, Histoplasma.*

Mecanism de acțiune. Ketoconazolul inhibă formarea ergosterolului, o componentă esențială a membranei celulei micotice, fapt ce duce în final la inhibarea multiplicării fungilor.

Indicații. În candidoze vulvovaginale și, mai rar, în criptococoze, coccidioze, histoplasmoze. Se administrează oral.

Reacții adverse. Anorexie, greață, vomă, rash cutanat, prurit, alopecie, tulburări menstruale, azospermie reversibilă, hepatită, colestază.

Contraindicații. Sarcina și la femeile care alăptează.

Itraconazolul (Orungal®) este un antimicotic înrudit cu ketoconazolul, activ în micoze grave apărute la imunodeprimați, cum ar fi aspergiloza sistemică, histoplasmoza sau criptococoza meningeală.

Reacții adverse. Pot apare cu frecvență destul de mare greață, vomă, hipopotasemie, hipertrigliceridemie și mai rar hepatotoxicitate, insuficiență corticosuprarenală, hipertensiune.

Miconazolul (Dactarin®) este un derivat imidazolic înrudit cu ketoconazolul, care este indicat aproape în exclusivitate în administrare topică.

Indicații. În micoze cutaneo-mucoase, administrat topic.

Fluconazolul (Diflucan®) este un antimicotic cu spectru larg, activ asupra unei mari varietăți de fungi: *Candida, Criptococcus, Coccidioides, Aspergillus, Histoplasma, Blastomices.*

Mecanism de acțiune. Inhibă sinteza ergosterolului membranar, esențial pentru supraviețuirea celulei fungice.

Indicații. În candidozele digestive, în criptococoza meningeală, apărută la persoane cu SIDA.

Reacții adverse. Pot apare frecvent greață și vomă. Mai rar se pot întâlni alopecie, cefalee, dureri abdominale și diaree.

În insuficiența renală se recomandă evitarea administrării sau reducerea corespunzătoare a dozelor, în funcție de clearance.

Terbinafina manifestă spectru larg de acțiune antifungică. Este activă față de dermatomicete, ciuperci de mucegai, ciuperci dimorfe.

Mecanismul de acțiune constă în deprimarea biosintezei sterinelor membranelor ciupercilor.

Poate fi administrat atât local, cât și parenteral. Intern se administrează în caz de trihofitie, microsporie, onicomicoze, lichen versicolor. Sub formă de cremă se aplică în micoze cutanate.

Este tolerat bine, însă uneori pot surveni: prurit, hiperemie, senzație de arsură, care nu necesită suspendarea tratamentului.

Amarolfina aparține unei noi clase chimice. Efectul său fungistatic sau fungicid se bazează pe alterarea membranei celulare fungice, ținta primară fiind biosinteza sterolilor. Conținutul în ergosterol scade, odată cu acumularea de steroli atipici, steric non-plani. Amarolfina are un spectru larg de acțiune. Este eficientă împotriva unor: levuri, dermatofiți, mucegaiuri, dermatiacee, fungi dimorfi. Cu excepția speciei *Actinomyces*, bacteriile nu sunt sensibile la amarolfină. Preparatul din lacul pentru unghii penetrează și difuzează prin placa unghială, acumulându-se în concentrații eficiente la nivelul patului unghial, unde accesul la fungi este dificil.

Indicații. Onicomicoze cauzate de dermatofiți, levuri și mucegaiuri; dermatomicoze cauzate de dermatofiți: *Tinea pedis* (piciorul atletului), *Tinea cruris, Tinea inguinalis, Tinea corporis, Tinea manum; Pitiryazis versicolor; Candidoză cutanată.*

Reacții adverse. După aplicarea lacului unghial, ocazional s-a constatat o senzație trecătoare de arsură ușoară în zona unghială, cauzată posibil de excipientul diclormetan. Ocazional, iritații cutanate ușoare - sub formă de eritem, prurit sau senzație de arsură - au apărut în cursul tratamentului cu cremă.

Natamicina este o substanță polienică cu spectru larg de acțiune, activă împotriva fungilor patogeni, în special *Candida albicans* și împotriva microorganismelor, ca: *Rhodotorula* și *Torulopsis, Epidermophyton, Tricophyton, Microsporum, Aspergillus* și *Scopulariopsis*. Prin acțiunea sa fungicidă, natamicina se leagă ireversibil de componenta sterol a membranei celulare, distrugând microorganismele menționate. Natamicina este un produs activ topic. Nefiind absorbită, utilizarea natamicinei prezintă siguranță chiar și pentru categoriile de bolnavi vulnerabili (gravide, nou-născuți etc.).

Indicații terapeutice. Natamicină cremă: în infecții ale pielii, unghiilor și ale patului unghial, intertrigo, infecția interdigitală, cauzate de candida albicans și alte microorganisme sensibile la natamicină; în extinderea vaginitei candidozice la regiunea inghinală; în rush-*ul* scutecelor etc. Natamicină loțiune: în stomatita micotică a nou-născutului și adultului; în stomatita cauzată de proteze dentare necorespunzătoare; în candidozele dezvoltate în urma unui tratament prelungit cu antibiotice; în candidoza laringelui și faringelui; în otomicoze sau otite externe; în candidoza unghiilor și a pielii. Natamicină ovule vaginale: în vaginita produsă de *Candida albicans*. Natamicină comprimate orale: în candidoza intestinală; în tratamentul adjuvant al celui topic în infecțiile pielii și unghiilor, produse de *Candida albicans* și *Trichomonas*.

Capitolul XXIII. CHIMIOTERAPICELE ANTIVIRALE

Tratamentul infecțiilor produse de virusuri rămâne și în continuare unul simptomatic și de susținere a organismului în reacțiile sale de apărare. Rezultatele terapiei etiologice, specifice, antivirale sunt încă destul de modeste. Cauza rezidă în faptul că agentul viral trăiește strict intracelular, utilizând pentru aceasta organitele celulei parazitate, inclusiv sursele de energie, sistemele enzimatice sau aparatul nuclear. Deci, o terapie antivirală țintită, implică și un atac direct asupra celulei-gazdă, uneori cu efecte adverse deosebite.

Terapia imună, prin vaccinare profilactică, reprezintă, la moment, singurul mijloc real de luptă împotriva infecției virale (vaccinurile antirabic, antipoliomielitic). Dar, din păcate, nici această metodă nu este întotdeauna eficientă, o serie de virusuri fiind capabili să-și schimbe rapid antigenitatea, vaccinarea având rezultate temporare (vaccinurile antigripal, antirujeolic, antihepatic B etc.).

În ultimul timp, în afecțiuni virotice s-au utilizat pe larg interferonii. Prețul ridicat, numeroasele efecte adverse și rezultatele contradictorii ale diferitor studii, au limitat utilizarea lor.

Totuși, s-au obținut câteva rezultate notabile în ceea ce privește terapia medicamentoasă a infecțiilor provocate de virusul Herpes, virusul gripal, precum și unele progrese în încetinirea evoluției bolii SIDA.

Virusurile sunt microorganisme alcătuite dintr-un înveliș de natură proteică sau lipoproteică (capsida) și un genom (eventual și unele enzime specifice). În funcție de natura genomului, virusurile se împart în:

- **ADN virusuri** - genomul este alcătuit dintr-o catenă simplă sau dublă de ADN;
- **ARN virusuri** - materialul nuclear fiind reprezentat de o catenă ARN;
- **retrovirusuri** - conțin tot un lanț de ARN, dar prin acțiunea reverstranscriptazei se formează o catenă de ADN, care se include în genomul celulei-gazdă.

CLASIFICAREA ANTIVIRALELOR ÎN FUNCȚIE DE UTILIZAREA CLINICĂ

I. ACTIVE FAȚĂ DE ADN VIRUSURI

A. Antivirale active față de herpes virusuri:

1. Virusurile herpetice (*herpes simplex* tip I și II, varicelo-zosterian): aciclovir, valaciclovir, famciclovir, cidofovir, idoxuridină, docosanol, trifluridină, ciclofovir, fomivirsen, foscarnet, interferoni, penciclovir, vidarabină.

2. Antivirale active față de virusul citomegalic: ganciclovir, valaciclovir, cidofovir, foscarnet, foscavir, maribavir, lobucavir, fomivirsen, interferoni.

B. Antivirale active față de adenovirusuri: ribavirină

C. Antivirale active față de papilomavirusuri: interferoni.

D. Antivirale active față de hepadnavirusuri (virusul hepatitic B): interferon alfa-2b, interferon alfa-2a, PEG interferon alfa-2a, PEG interferon alfa-2b, lamivudină, ribavirină, emtricitabină, entecavir, adefovir dipivoxil.

E. Antivirale active față de poxvirusuri: ribavirină.

II. ACTIVE FAȚĂ DE ARN VIRUSURI

A. Antivirale active față de flavivirusuri (virusul hepatitic C): interferon alfa-2b, interferon alfa-2a, PEG interferon alfa-2b, PEG interferon alfa-2a, levovirină, ribavirină.

B. Antivirale active față de ortomixovirusuri (gripă): amantadină, remantadină, oseltamivir, zanamivir.

C. Antivirale active față de retrovirusuri (virusul imunodeficienței – HIV): zidovudină, stavudină, lamivudină, zalcitabină, didanozină, abacavir, nevirapină, delaviridină, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, capravirină, tipranavir, tenofovir, enfuvirtidă.

D. Antivirale active față de paramixovirusuri (virusul sincițial respirator – VSR): ribavirină, palivizumab, imunoglobuline anti-VSR.

E. Antivirale active față de picornavirusuri și coronavirusuri: pleconaril.

III. ACTIVE FAȚĂ DE ADN și ARN VIRUSURI

Antivirale cu spectru larg

- interferonii (VHV, VHC, virus citomegalic, papilomavirus, herpesvirusuri);
- ribavirină (VSR, virusurile gripale, herpesvirusuri, adenovirisuri, poxvirusuri).

CLASIFICAREA PREPARATELOR ANTIVIRALE ÎN FUNCȚIE DE MECANISMUL DE ACȚIUNE

A. Inhibitori ai intrării virusului în celulă:

- inhibitori ai adsorbției: palivizumab, zintevir.
- inhibitori ai fuziunii virale: docosanol, enfuviridă.
- inhibitori ai decapsidării cu dezasamblare virală: amantadină, rimantadină, pleconaril.

B. Inhibitori ai transcrierii genomului viral:

- inhibitori ai IMP dehidrogenazei cu inhibiția sintezei bazelor azotate: ribavirină, acid micofenolic.
- inhibitori ai revers transcriptazei: abacavir, amdoxovir, didanozină, emtricitabină, lamivudină, stavudină, zalcitabină, zidovudină, tenofovir, capravirină, delavirdină, efavirenz, nevirapină, foscarnet, adefovir.
- inhibitori ai integrazei HIV – zintevir.
- inhibitori ai AND- polimerazei virale: aciclovir, cidofovir, idoxuridină, va-

laciclovir, trifluridină, famciclovir, foscarnet, penciclovir, vidarabină, ganciclovir, entecavir, adefovir, brivudină, lobucavir, cidofovir, lamivudină.
- inhibitori ai proteinkinazei virale cu inhibarea sintezei de ADN – maribavir.
- inhibitori ai transcrierii şi ai proteinelor reglatoare HIV: leptomicină B, interferonii.

C. Inhibitori ai procesului de maturare a ARNm viral:
- inhibitorii S-adenozilmonocistein hidrolazei: analogi ai adenozinei.

D. Inhibitori ai translaţiei ARNm viral: afovirsen, fomivirsen, ribozime, interferoni.

E. Inhibitori ai modificărilor posttranscripţionale:
- inhibitori ai proteazei HIV: amprenavir, atazanavir, lopinavir, mozenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir.
- inhibitori ai N-glicozilării: interferonii.

F. Inhibitori ai asamblării componentelor virale şi eliberării virusului: inhibitori ai neuraminazei virale: zanamivir, oseltamivir.

G. Inhibitori ai maturării virale: interferonii.

I. Antivirotice antivirusuri ADN

Virusurile ADN sunt reprezentate de virusul herpes (HV), virusul varicelei-zoster (VZV), virusul citomegalic (CTV), virusul hepatitei B (HBV), papilomavirusuri etc.

Infectarea celulei-gazdă debutează cu aderarea virusului la membrana citoplasmatică şi includerea sa în vezicule.

Cele mai multe dintre medicamentele folosite au ca ţintă blocarea sintezei ADN-ului viral (fig. 14) prin inhibiţia ADN polimerazei virale (ADN pv.).

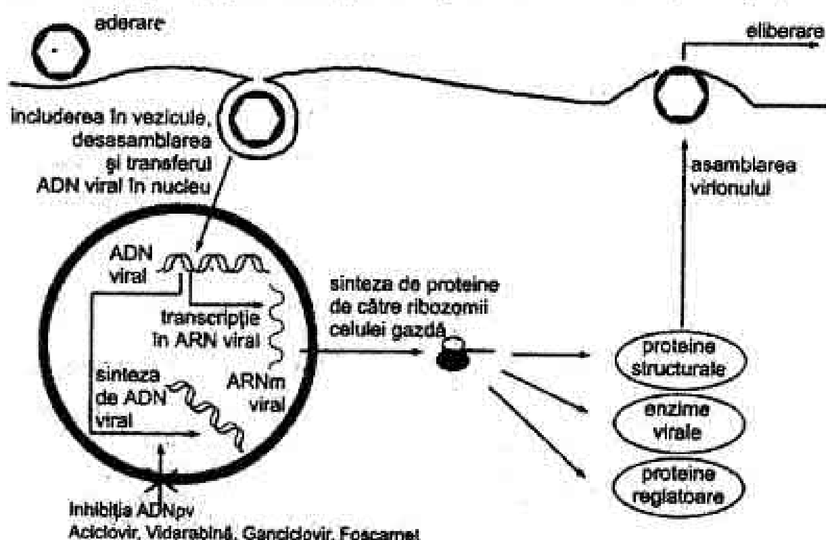


Fig. 14. *Infectarea celulară de către un virus ADN şi mecanismele de acţiune ale antiviroticelor (x-arată locul de inhibiţie) (după A. Goodman şi Gillman, 2009)*

Există *trei metode* folosite:

a) stoparea alungirii lanţului de ADN;

b) formarea unui ADN viral aberant;

c) blocarea cuplării nucleotidelor în catena de acid nucleic.

Stoparea alungirii lanţului de ADN

Aciclovirul este medicamentul de elecţie folosit în infecţiile cu HIV, fie în aplicaţii locale, fie în tratament sistemic.

Substanţa este un analog al guaninei, care, sub influenţa *timidin chinazei* virale, se transformă în aciclovir-monofosfat (A-MP). În continuare, A-MP este transformat în aciclovir difosfat (A-DP), prin acţiunea *guanozin monofosfat chinazei (GMP-chinazei)* şi, în final, este transformat în aciclovir trifosfat (A-TP). A-TP înlocuieşte (datorită asemănarii structurale) deoxi-Guanozin trifosfatul (dGTP) - nucleotidul fiziologic, A-TP fiind inclus în catena de ADN, prin acţiunea *ADNpv*.

Rezistenţa se instalează destul de lent.

Substanţa se absoarbe bine digestiv şi are o bună penetrabilitate în ţesuturi, realizând concentraţii eficiente inclusiv în LCR. $T_{1/2}$ este de 2-5 ore. Se elimină renal, în cea mai mare parte nemodificat.

Reacţiile adverse sunt direct dependente de calea de administrare: în aplicaţii locale determină iritaţii şi senzaţii de arsură, iar în administrare orală sau injectabilă, poate determina insuficienţă renală şi afectarea sistemului nervos central.

Valaciclovirul, famciclovirul, ganciclovirul - toate cele trei medicamente acţionează identic cu aciclovirul, fiind analogi guaninici: după fosforilare iniţială sub influenţa timidin kinazei virale şi ulterior sub acţiunea altor kinaze celulare, generează nucleotide aberante, ce stopează alungirea catenei de ADN virale (vezi *aciclovirul*). În general, sunt folosiţi în cazuri de rezistenţă la aciclovir.

Formarea unui ADN viral aberant

Iduviranul (Idoxuridină[R]) este un analog ai timidinei utilizat în infecţii cu HIV sau VZV, în cazurile de rezistenţă la aciclovir.

Substanţa este fosforilată de către *timidin chinaza virală* în idoxuridin-monofosfat (I-MP), care, în final, se transformă în idoduridin-trifosfat (I-TP).

Dezavantajul idoxuridinei constă în faptul că nu prezintă selectivitate (spre deosebire de aciclovir), afectând atât *ADNpv* cât şi *ADNp* celulară (deci, evident, şi cu toxicitate mult mai mare). Eficienţa este de circa 10 ori mai mică decât cea a aciclovirului. Rezistenţa se dezvoltă destul de rapid. Se utilizează practic exclusiv în tratamentul keratitei herpetice.

Vidarabina este un analog purinic cu acelaşi mecanism de acţiune ca şi idoxuridina. După o prealabilă transformare în analogi trifosfaţi este inclus în catena de ADN viral sub acţiunea ADNpv, rezultând un acid nucleic defectuos, nefuncţional.

Are ca **indicaţie principală** infecţia cu HIV la persoane cu multiple vicii. Se administrează intravenos.

Generează numeroase **efecte adverse:** tulburări gastrointestinale, flebite, hipopotasemie, leucopenie, trombocitopenie etc. În experimente pe animale s-au demonstrat şi efectele teratogen şi oncogen.

Cidofovirul este derivatul fosfonometil eter al citozinei, activ împotriva citomegalovirusului, inclusiv asupra unor specii rezistente la ganciclovir şi foscarnet. Se administrează intravenos şi este eliminat în cea mai mare parte de rinichi, având un timp de înjumătăţire plasmatică de 2,6 ore. Administrarea concomitentă de probenecid prelungeşte marcat timpul de înjumătăţire a cidofovirului şi protejează primitorii împotriva formei majore de toxicitate manifestată de medicament (nefrotoxicitatea). Timpul de înjumătăţire intracelular al cidofovir difosfatului constituie 17-30 de ore, fapt care argumentează administrarea sa rară (o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni).

Penciclovirul a demonstrat capacitatea de acţiune asupra virusurilor herpes simplex (tip 1 şi 2) şi asupra virusului varicelo-zosterian. În celulele infectate viral, penciclovirul este convertit rapid şi eficient în trifosfat (proces mediat de timidin-kinază indusă viral). Trifosfatul de penciclovir persistă în celulele infectate viral peste 12 ore, inhibând replicarea ADN-ului viral şi având un timp de înjumătăţire de 9, 10 şi 20 de ore în celulele infectate cu virus varicelo-zosterian, herpes simplex tip 1 şi, respectiv, herpes simplex tip 2.

Absorbţia sistemică este minimă în urma administrării locale de penciclovir. Rezultatele unei game extinse de studii de mutagenitate arată că penciclovirul nu pune probleme de risc genotoxic la om.

Blocarea culpării nucleotidelor în lanţul de ADN

Foscarnetul este utilizat în infecţii cu HV-aciclovir rezistent, CTV şi VZV.

Foscarnetul se leagă de *ADNpv*, blocând deslipirea pirofosfatului şi împiedicând, deci, cuplarea nucleotidelor între ele. Rezistenţa apare destul de greu. Absorbţia digestivă este redusă, fiind necesară administrarea parenterală.

$T_{1/2}$ plasmatic este de 3-4 zile, eliminarea făcându-se, mai ales, nemodificat, prin urină. Determină toxicitate renală şi hipocalcemie.

II. Antivirotice antivirusuri ARN

Virusurile ARN prezintă ca material nuclear un lanţ de ARN şi sunt reprezentate de virusul gripal, poliomielitic, rubeolic, rabic etc.

După aderare la membrana celulară, are loc includerea virusului în vezicule intracitoplasmatice, la nivelul cărora are loc dezasamblarea în capsidă şi ARN viral (ARNv). Capsida va fi dezintegrată enzimatic, iar ARNv va fi transportat în nucleu.

Medicaţia antivirusuri ARN vizează două etape:

a) blocarea dezasamblării virusului inclus în vezicule şi

b) inhibiţia *ARN-polimerazei virale*.

Blocarea dezasamblării virusului inclus în vezicule

Amantadina şi derivatul său α-metilat, *rimantadina*, sunt eficiente în tratamentul infecţiei cu virusul gripal A.

Virusul de tip ARN prezintă la nivelul capsidei o proteină – M_2, cu rol de canal ionic, ce permite influxul de ioni de hidrogen din citoplasma celulei-gazdă în

virusul introdus în veziculă. În urma acestui proces şi numai în acest fel, are loc dezasamblarea corpului viral cu eliberarea genomului în celulă. Cele două medicamente blochează proteina M_2, împedicând disocierea virală şi, deci, implicit, punerea în libertate a ARNv.

Rezistenţa survine rapid şi se datorează unor mutaţii la nivelul proteinei M_2, făcând imposibilă fixarea medicamentului.

Ambele substanţe stimulează eliberarea de dopamină din terminaţiile dopaminergice de la nivelul nucleilor bazali, putând constitui o medicaţie de rezervă în boala Parkinson.

Sunt administrate ca antivirale, în infecţii cu virus gripal A, în general timp de 5 zile (deci cam cât durează episodul acut).

Se absorb bine digestiv, $T^{1/2}$ este lungă, de circa 15 ore, eliminarea făcându-se în stare nemodificată, pe cale renală.

Principala reacţie adversă o constituie neurotoxicitatea, accentuată de asocierea de antihistaminice sau anticolinergice centrale.

Oseltamivir este un medicament antiviral din categoria inhibitorilor de neuraminidază (alături de *zanamivir* şi *peramivir*), folosit în profilaxia postexpunere şi tratamentul gripei cu virus gripal A şi B. Blochează răspândirea virusului gripal la nivelul celulelor organismului. Oseltamivir a fost primul inhibitor de neuraminidază de administrare orală comercializat, sub denumirea de Tamiflu. Este un promedicament care suferă o hidroliză hepatică şi se transformă în metabolitul activ, oseltamivir carboxilat liber.

Cele mai frecvente efecte secundare asociate cu Tamiflu la adulţi şi adolescenţi sunt cefalee şi greaţă (senzaţia de rău). La copii, cele mai frecvente efecte secundare sunt vărsăturile şi diareea.

Inhibiţia ARN (ARN_{pv})

Ribavirina este activă asupra unui număr mare de virusuri nu numai ARN, dar şi ADN.

Constituie un analog pirimidinic, care, după transformare în derivat trifosfat, va fi inclus în lanţul de ARN viral sub influenţa ARN_{pv}, rezultând un ARN aberant, nefuncţional.

Rezistenţa se instalează rapid, prin mutaţii la nivelul ARN_{pv}, care nu mai fixează medicamentul. Se administrează intravenos, în infecţii severe cu virusuri sensibile.

Reacţiile adverse sunt rare şi de importanţă minimă.

III. Antivirotice antiretrovirusuri

Retrovirusurile sunt reprezentate, în special, de HIV *(human imunodeficiency virus)*, responsabil de generarea maladiei SIDA şi de HIV-1, care duce la apariţia leucemiilor cu celule T.

Ca urmare a extinderii excepţionale a infecţiei cu HIV, cu evoluţie constant letală, un număr imens de studii şi de procedee au fost realizate cu scopul încetinirii evoluţiei bolii.

Virusul atacă selectiv limfocitele T_4, care prezintă un antigen cu rol de receptor (datorită proteinei gp120, aflată pe capsida virală), virusul pătrunde în celulă, se dezasamblează, eliberând în citoplasmă ARN viral. Sub influenţa *revers transcriptazei* (*ADN-polimeraza ARN-dependentă*), are loc sinteza de ADN viral, iniţial ca lanţ simplu, apoi cu aspect normal, dublu helicoidal. Acest ultim ADN este transportat în nucleu şi inclus în genomul celulei-gazdă, purtând denumirea de provirus. ARN viral va fi lizat de ARN-aza citoplasmatică.

Apoi, fie curând, fie după o lungă perioadă de timp (până la zeci de ani), provirusul se poate activa, declanşând boala.

În cazul HIV, când ADN viral se activează, va genera prin transcripţie atât ARN viral, cu rol de genom, cât şi ARNm, responsabil de sintezele proteice virale (capsida, enzime etc.). În final, se va reforma virusul complet, dar cu distrugerea celulei-gazdă (limfocitele T-helper). Astfel, este afectată ireversibil imunitatea, cu declanşarea bolii SIDA.

În cazul infecţiei cu HTLV *(human T Lymphotropic virus)*, provirusul va induce o multiplicare aberantă a celulelor parazitate, cu apariţia leucemiilor cu limfocite T.

Pentru moment, însa, cea mai eficientă terapie rămâne medicaţia ce vizează blocarea *reverstranscriptazei*.

O problemă deosebit de importantă constă în aceea că atât timp cât provirusul este inactiv, terapia nu este eficientă. Acest lucru are consecinţe foarte grave, perioada de inactivitate durând uneori zeci de ani, timp în care boala poate suferi o răspândire extraordinară.

Zidovudina este un analog al timidinei, eficient în infecţia cu HIV 1 şi 2, cu HTLV, dar şi cu HBV sau în infecţia cu virusul Epstein-Barr.

Sub acţiunea timidin kinazei virale, are loc fosforilarea zidovudinei. Ultima determină oprirea prematură a alungirii lanţului de acid nucleic, ADN-ul viral format fiind nefuncţional.

Rezistenţa se instalează destul de rapid. Eficacitatea pe linii celulare este foarte bună. La persoanele, la care maladia SIDA s-a declanşat, rezultatele sunt aproape nule.

Eficacitatea în prevenirea bolii, la cei cu infectare recentă, printr-un act medical (injecţii, transfuzii), este diferit raportată după diverşi autori.

Ceea ce este cert, constituie faptul că administrarea în ultimele luni de sarcină la o femeie HIV-pozitivă şi la nou-născut în primele 6 săptămâni reduce riscul apariţiei bolii la copil, cu circa 70%.

Reacţiile adverse se referă, mai ales, la mielosupresie, cu agranulocitoză şi anemie (ambele putând fi atât de severe, încat să impună oprirea administrării). În acelaşi timp, poate genera neuro- şi nefrotoxicitate, iritaţii gastrointestinale, cardiomiopatii etc.

Didanosina, idanosina sunt anologi purinici utilizaţi în infecţii cu HIV şi HTLV.

Mecanismul de acţiune este identic cu cel al zidovudinei, prezentând de multe ori rezistenţă încrucişată.

Este **utilizată** ca alternativă la zidovudină, după cure lungi, în condiţiile în care reacţiile adverse ale acestuia din urmă au devenit prea intense.

Generează neuropatie periferică şi afectare pancreatică.

Zalcitabina este un medicament cu structura nucleotidică, care are capacitatea de a inhiba replicarea virusurilor HIV 1 şi HIV 2; este vorba atât despre inhibarea reverstranscriptazelor, cât şi despre inhibarea formării lanţurilor de ADN viral. Medicamentul poate fi administrat pe cale orală, şi se elimină în cea mai mare parte prin urină. Pe termen scurt, tratamentul cu zalcitabină, s-a dovedit mult mai puţin eficient, comparativ cu tratamentul realizat cu zidovudina; pentru pacienţii care nu răspund la monoterapia cu zidovudina este recomandată utilizarea unei combinaţii de zalcitabină şi zidovudină, cu efecte net superioare faţă de monoterapie.

Dozele mari de zalcitabină, administrate necontrolat, pot determina o serie de efecte toxice, precum: stomatită aftoasă, neuropatie periferică (afectarea filetelor nervoase din periferie), anemie în grade variabile, şi chiar neutropenie. Au fost semnalate cazuri de instalare a rezistenţei la administrarea de zalcitabină datorită mutaţiilor apărute în structura reverstranscriptazelor.

Interferonii

Interferonii sunt proteine de masă moleculară mică sintetizate în organism, care inhibă reproducerea virusurilor, precum şi multiplicarea altor paraziţi intracelulari (rickettsii, p.malariae etc.), conţin glucide, inclusiv glucozamină.

Interferonii fac parte din familia citochinelor, cu proprietati antivirale, imunomodulatoare şi antiproliferative.

Exista trei tipuri de interferoni: α, β şi γ. Interferonii α şi β sunt produşi de majoritatea celulelor organismului, în urma agresiunii virale sau în urma stimulării cu citochine (interleuchina-1, 2, TNF etc.), fragmente de ARN etc.

Interferonii γ sunt strict produşi de către limfocitele T şi de celulele NK, drept răspuns la acţiunea factorilor mutageni, citochine etc.

Interferonii α şi β au, în special, efect antiviral, în timp ce interferonii γ au, mai ales, capacitate imunomodulatoare.

Interferonii α şi β, secretaţi de celule, ca urmare a agresiunii virale, pot genera o multitudine de efecte cu rol de apărare: blochează aderarea virală, decapsidarea, sinteza de acizi nucleici virali, transcripţia genomului viral, sintezele proteice, reasamblarea virionilor, eliberarea virusurilor din celulă pot avea un efect litic direct, virucid, sau pot amplifica răspunsul citotoxic al limfocitelor T.

Iniţial rar utilizaţi, din cauza preţului ridicat, în urma obţinerii lor prin inginerie genetică, sunt astăzi destul de larg folosiţi în forme severe de hepatită B sau C, infecţii cu papilomavirusuri şi chiar în infecţii cu HIV. Despre eficienţa lor, însă, diferite studii evidenţiază rezultate contradictorii.

Administraţi oral, nu se absorb. Se injectează intramuscular sau subcutanat, având un $T_{1/2}$ de 3 ore şi o persistenţă în plasmă (detectabilă) de câteva zile. Metabolizarea se face cvasitotal în rinichi şi ficat, eliminarea renală fiind neglijabilă.

Principalul efect advers este mielosupresia, cu agranulocitoză şi trombocitopenie. În acelaşi timp, potenţează acţiunea medulotoxică a altor medicamente, cum ar fi zidovudina.

O serie întreagă de alte reacţii secundare însoţesc terapia cu interferoni: sin-

drom de tip gripal (mialgii, frisoane, cefalee), neurotoxicitate (cu fatigabilitate, debilitate), cardiomiopatie, alopecie, nefrotoxicitate (proteinurie, nefrită interstițială), hepatotoxicitate etc.

Interferonii scad fertilitatea. De asemenea, inhibă activitatea citocromului P_{450}, cu scăderea vitezei de metabolizare a altor medicamente (anticoagulante orale, propranolol, tonicardiace etc.).

Recent în practica medicală au găsit întrebuințare ca medicamente trei tipuri de interferoni recombinați: α – interferoni (Reaferon[R], Intron A[R], Roferon – A[R]), β – interferoni (Betaferon[R], Rebif[R], Feron[R]), γ – interferoni (Imuchin[R]).

În ultimul timp s-a obținut preparatul Pegasis[R], care prezintă interes fundamental și aplicativ. Este un conjugat al interferonului α-2a cu bis-monometoxipolietilenglicol. Este propus pentru tratarea hepatitei C cronice.

Se administrează subcutanat o dată în săptămână.

Tabelul 88

Preparatele antituberculoase, antimicotice și antivirale

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
		ANTITUBERCULOASE	
1.	Isoniazidă *Isoniazidum*	Pulbere. Comprimate, 0,1 și 0,3 g	Intern, câte 0,3 g de 2-3 ori pe zi
2.	Ftivazidă Phthivazidum	Comprimate 0,1; 0,3; 0,5 g	Peroral, câte 0,5 g de 2-3 ori pe zi
3.	Etambutol *Ethambutolum*	Comprimate, 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 g Capsule, 0,25 g	Peroral, câte 0,025 g/kg o dată pe zi după dejun
4.	Etionamidă *Ethionamidum*	Comprimate operculate, 0,025 g	Peroral, câte 0,25 g de 3 ori pe zi sau câte 0,5 g de 2 ori pe zi
5.	Streptomicină sulfat *Streptomycini sulfas*	Flacoane, 0,5; 1 g.	Intramuscular, câte 0,5-1 g de 2 ori pe zi, dizolvând în sol. izotonică NaCl sau sol. 0,25-0,5% procaină
6.	Pirazinamidă *Pirazinamidum*	Comprimate, 0,25; 0,5 g	Peroral, câte 1g de 2 ori pe zi
7.	Rifampicină *Rifampicinum*	Capsule, 0,15; 0,3; 0,45g. Sol. otologice, 10 ml în flacoane (20000 UI/1 ml)	Câte 0,45-0,6 g 1 dată pe zi
8.	Saluzida solubilă *Saluzidum soluble*	Pulbere. Fiole, sol. 5%-1; 2; 10 ml	Subcutanat și intramuscular, câte 10 ml
		ANTIMICOTICE	
1.	Grizeofluvina *Griseofluvinum*	Comprimate, 0,125 g. Suspensie, 10%. Liniment, 2,5%	Peroral, câte 1g pe zi. Topic, pe porțiunile afectate ale pielii
2.	Amfotericina B *Amphotericinum B*	Flacoane, 50000 UA Unguent, în tuburi de 15, 30 g	Intravenos. Conținutul flaconului se dizolvă cu apă injectabilă. Inhalator

3.	Clotrimazol *Clotrimazole*	Cremă, 1%, Flacoane, sol. 1%-15 ml Comprimate intrava-ginale	Se aplică pe porțiunile afectate de 2-3 ori pe zi Intravaginal
4.	Ketoconazol *Ketoconazole*	Comprimate, 0,2 g	Peroral, câte 0,2 g în zi
5.	Fluconazol *Fluconazole*	Capsule, 0,05; 0,1; 0,15; 0,2 g. Sirop, 0,5% Flacoane, sol. 0,2%-50 ml	Peroral și intravenos, câte 0,2 g-0,4 g pe zi
6.	Terbinafină *Terbinafine*	Comprimate, 0,125; 0,25 g Cremă, 1%	Peroral, câte 0,125 g de 2 ori pe zi sau câte 0,25 g o dată pe zi. Topic, se aplică 1-2 ori în zi
ANTIVIRALE			
1.	Rimantadină *Rimantadinum*	Comprimate, 0,05 g	Peroral, câte 1 comprimate de 2-3 ori pe zi
2.	Oxolină *Oxolinum*	Unguent, 0,25%; 0,5%; 1%; 2%; 3%.	Unguent de 0,25-0,5% - pentru aplicarea pe mucoasa nazală. Unguentul de 1-3% - extern
3.	Aciclovir *Acyclovirum*	Capsule, 0,2 g Unguent, 5%	Peroral, câte 1 capsulă de 3 ori pe zi
4.	Reaferon *Reaferonum*	Flacoane, 1; 3; 5 mln. UA	Intramuscular sau subcutanat. Conținutul flaconului se dizolvă cu apă injectabilă sau soluție izotonică de NaCl
5.	Intron A *Intron A*	Flacoane, 3; 5; 10; 30 mln. UA	Subcutanat, intramuscular, intravenos, câte 2-3 mln. UA la $1m^2$ suprafață corp de 2-3 ori pe săptămână
6.	Oseltamivіră *Oseltamivirum*	Capsule, 75 mg	Peroral, câte 75 mg de 2 ori pe zi, timp de 5 zile
7.	Zidovudină *Zidovudinum*	Capsule, 0,1; 0,25 g, Sol. pentru perfuzii, 0,02 g/ml	Câte 200 mg fiecare 4 ore

Capitolul XXIV. CHIMIOTERAPICELE UTILIZATE ÎN INFECȚII PROVOCATE DE PROTOZOARE

Protozoarele patogene provoacă un şir de afecțiuni infecțioase, în tratamentul cărora se utilizează chimioterapice cu diverse mecanisme de acțiune.

Maladiile provocate de protozoare

Agentul patogen	*Maladia*	*Manifestarea clinică*	*Localizarea infecției*
Pl.vivax şi Pl. *Ovale* *Pl. Malariae* *Pl.falciparum*	malaria de 3 zile malaria de 4 zile malaria tropicală	accese de febră	sânge, ficat
Entamoeba histolytica	amibiază	dizenteria, hepatită, abces hepatic, pulmonar etc.	intestinul gros, ficat, pulmoni şi alte organe
Giardia (lamblia) *intestinalis*	lamblioză	duodenită, enterită, disfuncția căilor biliare	intestinul subțire, căile biliare
Trichomonas vaginalis	trichomonoză	colpită, vaginită, uretrită	vaginul, uretra
Toxoplasma gondii	toxoplasmoză	depinde de organul afectat, avorturi, naşteri premature, malformații	noduli limfatici, intestinul, ochii, SNC, pulmoni şi alte organe interne
Balantidium coli	balantidiază	ulcerație, afecțiuni sistemice (rar)	intestinul gros
Leishmania tropica	leişmanioză cutanată		pielea, mucoase
Leishmania doviovani	leişmanioză viscerală		organele interne
Trypanosoma gambiense, rhodesiense	tripanosomoză africană (boala somnului)		
Trypanosoma cruzi	tripanosomoză americană (boala Chagos)		
Pneumocistis carinii	Pneumocistoză	pneumonii	pulmonii etc.

CLASIFICAREA PREPARATELOR ANTIMALARICE

I. ÎN FUNCŢIE DE LOCUL ACŢIUNII

A. Hematoşizotrope (Schizontocide hematice): (tab. 89)

1. **Cu acţiune rapidă:** clorochină, chinină, hidroxiclorochină, amodiachină, meflochină, halofantrină, artemizinină şi analogii ei.
2. **Cu acţiune lentă:** pirimetamină, proguanil, sulfamidele, tetraciclinele, mepacrină, dapsonă.
3. **Combinate:** maloprim, fansidar, fansimef.

B. Histoşizotrope (Schizontocide tisulare): pirimetamină, primachină, proguanil.

C. Lametotrope:

1. Gametocide sau gametostatice: primachină, pirimetamină, clorochină, proguanil.
2. Sporontocide: pirimetamină, proguanil.

II. În funcţie de structura chimică

A. Derivaţii chinolinici: chinina, meflochina.

B. Derivaţi de 8 –aminochinoline: primachină.

C. Derivaţii de 4 –aminochinoline: clorochină, amodiachină, hidroxiclorochina.

D. Dianunopirine: pirimetamină, trimetoprim.

E. Biguanide: proguanil.

F. Tetraciclinele: tetraciclină, doxiciclină, minociclină.

G. Macrolide: eritromicină.

H. Sulfamide: sulfalen, sulfadoxină, co-trimoxazol.

I. Sulfone: dapsonă.

Î. Diverse: halofantină.

1. Antimalaricele

La om, malaria este o afecţiune indusă de unui agent patogen din clasa Sporozoarelor, familia Plasmodidae, genul Plasmodium (speciile de Plasmodium implicate sunt *Plasmodium vivax, falciparum, ovale* sau *malariae*). Contaminarea se realizează prin înţepătura femelei de ţânţar anofel sau, mai rar, prin transfuzii de sânge infectat. Pe cale hematogenă, parazitul, sub formă de sporozoiţi, ajunge în ficat, unde se multiplică, dând naştere la structuri care se dezvoltă tisular.

Această etapă preeritrocitară are o durată de 5-16 zile, timp în care masele plasmodiale se rup, eliberând mii de merozoiţi şi are loc debutul perioadei eritrocitare, odată cu infestarea eritrocitelor. Paraziţii intraeritrocitari, denumiţi trofozoiţi, se dezvoltă în hematie, metabolizând hemoglobina, pentru a-şi asigura nutriţia, iar hemul moleculei de hemoglobină este depozitat intracitoplasmatic, sub formă de granule de hematină. Trofozoiţii prezinită prelungiri amoeboide şi se transformă în schizonţi, care ocupă cea mai mare parte din hematie. Prin diviziuni multiple, rezultă merozoiţi, care rup hematia şi se răspândesc în circulaţie, parazitând alte hematii

și se reia din nou ciclul asexuat, eritrocitar. După mai multe cicluri sanguine, unii merozoiți devin imobili, capătă dimensiuni mai mari și sunt mai bogați în pigment și cromatină. Ei reprezintă formele sexuate (sporogoniile), care sunt de două feluri: macrogametociți (paraziți femele), cu cromatină densă și citoplasmă abundentă și microgametociți (paraziți masculi), cu cromatină laxă. Apariția gametociților reprezintă debutul fazei sexuate, care apare la om și finalizează în organismul țânțarului. Gametociții sunt ingerați de țânțar, odată cu sângele bolnavului, și încep faza sexuată; se transformă în gameți, iar în stomacul țânțarului are loc fecundarea gameților feminini, rezultând zigoți. Aceștia traversează peretele gastric, fixându-se pe suprafața corpului, rezultând un oocist. Din oocist iau naștere sporozoiții care sunt mobili și ajung în glandele salivare ale insectei, reluându-se un nou ciclu, odată cu inocularea sporozoiților unei noi gazde.

Clinic, în cazul infestării cu *Plasmodium vivax*, prima criză se manifestă sub formă de frisoane repetate, febră neregulată (circa 16-18 zile, dacă boala nu este tratată), dureri musculare, cefalee; după acest tablou clinic se instalează accesul malaric tipic (terț), compus din trei perioade: inițial frison foarte puternic, cu durată 1/2-1 oră, apoi hipertermie (40-41°C) cu durată de 4-6 ore, apoi survine o perioada în care febra se reduce progresiv, bolnavul devenind afebril și survin abundente transpirații.

Caracteristică este repetarea acceselor febrile malarice, la intervale regulate, de 48 de ore, timp de mai multe săptămâni. Acest tablou clinic se însoțește frecvent de hipotensiune arterială, herpes bucal, erupții cutanate, hepatomegalie dureroasă, cu discret icter, splenomegalie, tulburări gastrointestinale iritative, oligurie cu albuminurie discretă.

În cazul infestării cu *Plasmodium vivax*, evoluția este, cel mai adesea, către vindecare spontană în 2-5 ani, interval în care pot surveni mai multe perioade de remisiune și recădere. Malaria terță este foarte dificil de tratat, survenind multiple recăderi și frecvent tabloul clinic îmbracă aspect de malarie cronică.

Infestarea cu *Plasmodium falciparum* duce la un tablou clinic foarte sever, în care, la cele descrise mai sus, se poate adăuga dispnee, edem pulmonar acut, plămân de șoc, miocardită, colaps, insuficiență renală acută, hemoglobinurie cu blocajul tubilor renali, manifestări de meningo-encefalită, comă și deces în foarte multe cazuri.

Infestarea cu *Plasmodium malariae* se caracterizează prin crize febrile repetate, de 72 de ore, cu pauze afebrile de 2 zile și prin tendință mai mare la cronicizare.

Tratamentul etiologic al malariei vizează atacul parazitului în diferitele sale etape de dezvoltare și constă în administrarea de schizontocide tisulare pentru a preveni apariția bolii sau recăderile (primachina), scizontocide sanguine utilizate în tratamentul clinic al bolii (chinina, clorochina, chinidina, meflochina), gametocitocide (clorochina, chinina, primachina), sporontocide (care previn formarea oocistelor și sporozoiților, cum ar fi clorochina).

Clorochina este o 4-aminochinolină, foarte eficace în infestările cu diferite specii de Plasmodium, acționând asupra paraziților intraeritrocitari, cât și ca gametocitocide (în acest caz, cu excepția *P. falciparum*). Clorochina este activă și în infestările cu *Entamoeba histolytică*, agentul patogen al amibiazei.

Mecanismul de acțiune. Clorochina se fixează pe ADN-ul plasmodiei, inhibând sinteza acizilor nucleici și a proteinelor. Intracitoplasmatic, clorochina duce la formarea de complexe medicament-hem, care sunt toxice pentru parazit, la care se adaugă o posibilă acțiune de inhibare de către medicament a proteazei protozorului (care are rol la scindarea hemoglobinei).

Farmacocinetica. Clorochina este rapid și complet absorbită după administrare digestivă, se distribuie larg în țesuturi, având un volum de distribuție mai mare în hematii, ficat, splină, rinichi, plămâni, pătrunde slab și la nivelul SNC, este metabolizată hepatic prin N-acetilare și se elimină lent, pe cale renală, existând tendință la acumulare în cazul insuficienței renale.

Reacții adverse. Includ manifestări cardiovasculare (hipotensiune, vasodilatație, depresie miocardică, anomalii ECG), mai ales în cazul administrării parenterale a unor doze excesive.

Dozele mai mari de 5 g, administrate parenteral, pot duce la deces.

Administrarea orală se însoțește de tulburări gastrointestinale de tip iritativ, precum și cefalee, tulburări vizuale, urticarie.

Dozele mari, administrate oral în afecțiunile reumatismale, pot duce la ototoxicitate și retinopatie, iar administrarea prelungită poate determina miopatie, cardiopatie, neuropatie periferică, mai rar hemoliză, discrazii sanguine, tulburări neuropsihice.

Hidroxiclorochina este un derivat β-hidroxilat al clorochinei și posedă aceleași proprietăți antimalarice. Se utilizează mai rar în acest scop, fiind indicată cu precădere pentru efectul antiinflamator, în poliartrita reumatoidă și lupus, deoarece prezintă toxicitate oculară mai redusă, comparativ cu clorochina.

Primachina este un derivat al clorochinei, activ față de formele sexuate și formele tisulare ale parazitului, dar inactiv față de formele eritrocitare. Posedă acțiune gametocitocidă. Mecanismul de acțiune al primachinei este similar cu cel al clorochinei.

Se administrează în tratamentul malariei cu *Plasmodium vivax* și *Plasmodium ovale*, timp de 14 zile.

Reacțiile adverse apărute după administrarea primachinei includ anorexia, epigastralgiile, crampele abdominale; la doze mari, pot să apară anemie hemolitică, leucopenie, methemoglobinemie.

Nu se asociază cu medicamente care provoacă mielosupresie.

Meflochina este o 4-metanolchinolină, care posedă acțiune schizontocidă hematică marcată față de *Plasmodium falciparum*.

Se administrează în infestări rezistente la clorochină.

Reacții adverse. Pot apare greață, vomă, vertij, tulburări psihice tranzitorii.

Contraindicații. Gravide în primul trimestru, tulburări neuropsihice severe, antecedente de crize convulsive, sensibilitate la antimalarice chinolinice.

Chinina este un alcaloid din scoarța de Chinona, cu acțiune schizontocidă hematică și gametocidă față de Plasmodium vivax și Plasmodium malariae.

Posedă și acțiune anestezică locală, acțiune analgezică și antipiretică slabă, acțiune hipotensoare slabă, efect de scădere a excitabilității plăcii neuromotorii.

Mecanism de acțiune ca antimalaric. Inhibă sinteza proteinelor, prin legare de lanțurile de ADN, a căror separare este astfel impiedicată.

Reacții adverse. În cazul administrării intravenoase, pot apărea pusee de hipotensiune și aritmii cardiace, fenomene de cinconism (tulburări de vedere, vertij, tinitus, surditate, greață, vomă, diaree, erupții cutanate). Dozele mari de chinină pot determina atrofie optică, leziuni renale, paralizia respirației, colaps, comă. Rar, poate apare anemie hemolitică, fapt ce impune oprirea imediată a tratamentului.

Contraindicații. În primul trimestru de sarcină și în cazul idiosincraziei la chinină.

Halofantrina este un remediu activ față de formele *Pl. falciparum* și *Pl.vivax* rezistente la clorochină; date despre activitatea față de *Pl.ovale* și *Pl.malariae* nu sunt suficiente. Se indică enteral în terapia formelor acute (preponderent cerebrală) ale malariei provocate de *Pl.falciparum.*

Sulfamidele și sulfonii exercită acțiune hematoșizotropă față de *Pl. falciparum* după același mecanism ca și față de bacterii; *Pl.vivax* este slab influențat. Acțiunea se dezvoltă lent. Se utilizează numai în combinații dar și în acest caz la ele se dezvoltă rezistența.

Doxiciclina se indică pentru profilaxia malariei provocate de *Pl.falciparum* cu plurirezistență. Nu se folosește pentru monoterapia formelor acute, dar este efectivă în asociere cu chinina.

PREPARATELE UTILIZATE ÎN AMIBIAZĂ

Clasificarea

I. În funcție de utilizarea clinică

- Amibicide efective în orice localizare a infecției: metronidazol, tinidazol etc.
- Amibicide efective în localizarea infecției în intestin: iodochinol, cliochinol, paromomicină, diloxanid, teclozan, etofamid, iatren, eritromicină.
- Amibicide efective la localizarea infecției în lumenul și peretele intestinal: tetraciclinele.
- Amibicide efective la localizarea infecției în peretele intestinal și ficat: emetină, dihidroemetină.
- Amibicide efective la localizarea infecției în ficat: clorochină.

II. În funcție de apartenența de grup

A. Derivații de nitroimidazol: metronidazol, tinidazol, ornidazol.

B. Emetine (alcaloizi din ipecacuană): emetină, dihidroemetină.

C. Antibiotice: tetracicline, paromomicină, eritromicină.

D. Derivați de 4-aminochinoline: clorochină.

E. Derivații de dicloracetamide: diloxanidă, clefamid, etofamid, teclozan.

F. Derivații de hidroxichinoline: iodochinol, cliochinol.

G. Derivat de 8-oxichinolină: iatren.

Emetina și dihidroemetina. Emetina este un alcaloid din rădicinile de ipecacuană *(Cephaelis ipecacuanha)*. Emetina și dihidroemetina se obțin și sintetic. Acționează asupra trofozoiților *(Entamoeba histolytica* din ficat, peretele intestinal, dar nu asupra celor din lumenul intestinal). Inhibă ireversibil sinteza proteinelor, blocând micșorarea ribozomilor de-a lungul ARNm și secundar – sinteza ADN.

Indicații. Dizenteria amibiazică (formele grave pentru cuplarea simptomelor grave), abces hepatic și infecție extraintestinală.

Efecte adverse. Sunt minore și slabe la utilizarea timp de 3-5 zile, dar cresc la folosirea timp de 10 zile și mai mult. Rareori pot surveni: tahicardie, aritmii, cardialgii, hipotensiune arterială, greață, vomă, diaree; slăbiciune musculară, tremor, neuralgie; hipersensibilitate în locul injecției, abcese sterile; dereglări hepatice și renale.

Diloxamida exercită efect amibicid direct numai asupra paraziților localizați în lumenul intestinal.

Indicații. Monoterapia în amibiaza asimptomatică, formele ușoare-asociat cu alte preparate; formele moderate și grave (mai puțin efectiv) în combinație; în abcese hepatice pentru nimicirea infecției intestinale. De regulă, se suportă bine: uneori pot surveni meteorism, greață, spasme adominale.

Iodochinolul este activ față de *Dientamoeba fragilis; Giardia intestinalis; E.coli.*

Indicații. Preparat de alternativă în amibiaza asimptomatică, formele ușoare și moderate; amibiaza intestinală gravă (pentru nimicirea ulterioară a infecției); abcesul hepatic și alte forme extraintestinale pentru combaterea infecției intestinale concomitente.

Efecte adverse. Este mai toxic: atrofia nervului optic; pierderea vederii; neuropatii periferice; sindrom neurotoxic – neuropatia mielo-optică (mai frecvent la clioehinol); diaree, greață, vomă; gastrite, disconfort abdominal; mărirea neînsemnată a glandei tiroide.

Metronidazolul acționează asupra trofozoiților, dar nu asupra cistelor de *E.histolytica*. Este preponderent un amibicid tisular. În cazul infecției din lumenul intestinal eficacitatea este deplină numai la asocierea cu amibicidele intestinale. Clorochina se folosește numai când infecția este în ficat (abces hepatic).

Tetraciclinele exercită efect direct asupra amibilor prin inhibarea florei intestinale aerobe ce folosește oxigenul. Astfel se acumulează oxigenul ce afectează *E.histolytica* deoarece este un anaerob. Se poate indica ca alternativă în colitele nedizenterice și dizenteria amibiazică.

Promomicina este un aminoglicozid din *Streptomyces rimosus*, similar cu neomicina, canamicina, streptomicina. Este un amibicid cu acțiune directă și indirectă (inhibă microflora aerobă), unicul antibiotic cu eficacitate înaltă față de amibile localizate în lumenul intestinal și care poate fi folosit ca monoterapie. Slab se absoarbe din intestin. Se indică preponderent ca alternativă în infecția asimptomatică și formele ușoare și moderate (colite nedizenterice).

CHIMIOTERAPICE UTILIZATE ÎN TRICHOMONADOZĂ

Clasificarea:

A. **Derivații nitroimidazolului:** metronidazol, tinidazol, ornidazol, secnidazol, nimorazol, aminitrazol, tenonitrazol.

B. **Derivații nitrofuranului:** furazolidonă.

C. **Derivații de chinolină:** trichomonacidă.

Metronidazolul este un derivat de 5-nitroimidazol, activ în infecțiile provocate de bacterii anaerobe (inclusiv clostridii și *Bacteroides*) și de o serie de protozoare anaerobe, cum ar fi: *Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis.*

Mecanism de acțiune. Medicamentul este activat metabolic în organismele țintă, prin acceptare de electroni de către gruparea nitro. Această reacție se desfășoară sub acțiunea catalitică a flavoproteinelor, în celulele mamiferelor și a ferodoxinelor, în cazul protozoarelor și bacteriilor. În ultimul caz, acțiunea este dependentă de intervenția complexelor fier-sulf. În cursul reacțiilor de reducere a grupării nitro la hidroxilamină se formează o serie de radicali liberi care interacționează cu moleculele de ADN, proteinele și membranele celulare. Ca urmare a acestor interacțiuni, apare o alterare a ADN-ului microbian, care duce la pierderea structurii helicoidale, rupturi ale lanțurilor și incapacitate funcțională a ADN-ului.

Farmacocinetica. Metronidazolul este rapid și complet absorbit după administrare orală, se leagă în proporție de 10% de proteinele plasmatice, este distribuit în toate țesuturile și fluidele organismului (inclusiv secreția vaginală, lichid seminal, LCR, salivă, lapte matern), este metabolizat în principal hepatic și se elimină extensiv prin urină, ca metaboliți glucuronoconjugați sau sub formă nemodificată.

Indicații. În infecții genitale cu *Trichomonas*, în amibiază (dizenteria amibiană acută) reprezintă medicamentul de primă alegere, în giardoză, în infecții cu anaerobi (*Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Peptococcus, Helicobacter* etc.).

Reacții adverse. Frecvent apar cefalee, greață, vomă, gust metalic, uscăciunea gurii și mai rar diaree, dureri abdominale, stomatită, glosită. Foarte rar, pot sa apară convulsii necoordonare, vertij, encefalopatie, ataxie.

În timpul tratamentului pot apare reacții adverse de tip disulfiram, dacă se asociază cu consum de alcool. De aceea, pacienții trebuie avertizați să nu consume alcool în timpul tratamentului.

Contraindicații. La pacienți cu afecțiuni ale SNC (datorită toxicității nervoase centrale), la bolnavi cu ciroză, boli hepatice obstructive și insuficiență renală.

Tricomonacidul posedă activitate sporită față de trihomonade. Se utilizează în tratamentul afecțiunilor urogenitale, cauzate de *Trichomonas* vaginalis, la bărbați și femei. În doze mari, tricomonacidul poate exercita acțiune iritantă asupra mucoasei. La femei, după aplicarea supozitoarelor, pot apărea eliminări abundente și senzații neplăcute în regiunea vaginului. La bărbați apar eliminări din uretră. Ultima indică suspendarea tratamentului.

Tinidazolul este un derivat de nitroimidazol, cu același mecanism de acțiune și aceleași indicații ca și metronidazolul. În giardioză, tricomoniază genitală și diz-

enteria amibiană acută se administrează oral, în infecțiile cu anaerobi – în perfuzie intravenoasă.

Ornidazolul. După spectrul antiprotozoic este similar cu metronidazolul: este activ față de trichomonade, amibe, lamblii, bacterii anaerobe. Spre deosebire de metronidazol, nu inhibă enzima acetaldehiddehidrogenaza și astfel nu contribuie la acumularea acetaldehidei și la sensibilizarea organismului față de alcool.

Se utilizează în tratamentul trichomoniazei, amibiazei și lambliozei.

În cadrul administrării preparatului pot surveni: vertij, cefalee, neuropatie periferică, tremor, dereglarea coordonării mișcărilor.

Emetina este un alcaloid de Ipeca, cu eficacitate marcată în dizenteria amibiană și amibiaza hepatică. Se administrează subcutanat, timp de 10 zile. Prezintă toxicitate miocardică marcată, manifestată prin tahicardie sinusală, hipotensiune, galop ventricular, modificări ecg (inversarea undei t).

PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL LAMBLIOZEI

Clasificarea

A. Derivații nitroimidazolului: metronidazol, tinidazol, ornidazol, secnidazol, nimorazol.

B. Derivații nitrofuranului: furazolidonă.

C. Derivații acridinici: mepacrină.

Mepacrina. Mecanismul de acțiune, posibil, este cauzat de concurența cu riboflavina, inhibând activitatea enzimelor cheie ale parazitului. Se indică în lamblioză și în tenioze.

Efecte adverse. Frecvent se constată cefalee, amețeli, vomă; rar pot surveni erupții cutanate (foarte rar dermatită exfoliativă), matitatea sclerei, retinopatie, dereglări ale hemopoiezei, necroză acută a ficatului, psihoză toxică; colorarea în galben a pielii (dar nu a sclerei) și pigmentarea sură a unghiilor sunt reversibile.

PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL TOXOPLASMOZEI

Clasificarea

A. Diaminopirimidinele: pirimetamină.

B. Sulfamidele: co-trimoxazol.

C. Macrolidele: claritromicină, azitromicină, spiramicină.

D. Diamidele: pentamidină.

Indicațiile preparatelor utilizate în tratamentul toxoplasmozei

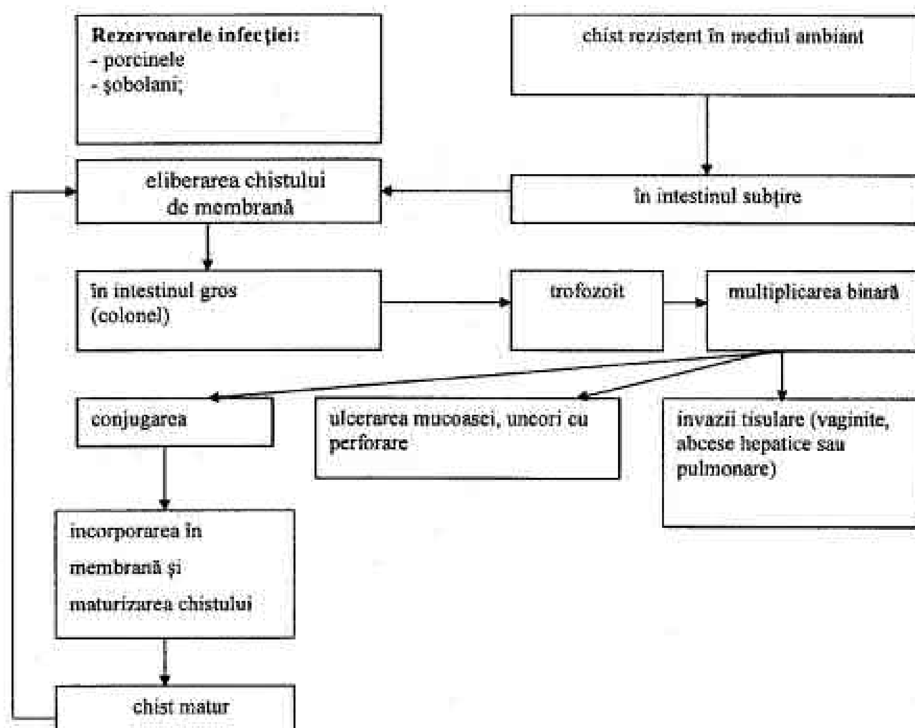
Indicațiile	***Preparatele***
1. Formele benigne de toxoplasmoză dobândită	- macrolidele; - co-trimoxazolul
2. Toxoplasmoză gravidelor	- macrolidele (în primul rând azitromicina)
3. Forme grave de toxoplazmoză ereditară și dobândită	- pirimetamină + sulfadiazină
4. Toxoplasmoză la pacienții cu imunodeficit (SIDA etc.)	- pirimetamină + sulfadiazină + claritromicină sau co-trimoxazol + macrolide

PREPARATE UTILIZATE ÎN BALANTIDIAZĂ

Clasificarea

A. Derivaţii de nitroimidazol: metronidazol etc.
B. Antibioticele: tetraciclinele, monomicină, ampicilină.
C. Diverse: chiniofon.

INFECŢIA CU BALANTIDIUM COLI



PREPARATE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL LEIŞMANIOZEI

Clasificarea

I. Utilizarea clinică:

- **leişmanioza viscerală:** stibiogluconatul de sodiu, meglumină, solusurmină, pentamidină, dioxistilbamidină, amfotericina B;
- **leişmanioza cutanată:** mepacrină, metronidazol, monomicină, paromomicină, stibiogluconat de natriu, solusurmină, meglumină.

II. **Apartinenţa de grup:**

A. Derivaţii antimonici: stibiogluconatul de sodiu, meglumină, solusurmină.
B. Derivaţii diamidinei: pentamidină, dioxistilbamidină.
C. Antibiotice: amfotericină B, monomicină, paromomicină.
D. Derivaţii nitroimidazolului: metronidazol.
E. Derivaţii acrinidici: mepacrină.

MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE PREPARATELOR UTILIZATE ÎN LEIȘMANIOZĂ

Mecanismul de acțiune	*Preparatele*
- interacțiunea cu grupele tiolice (SH) și dereglarea sintezei ATP	- solusurmina, stibiogluconatul de sodiu
- cuplarea cu ADN și dereglarea sintezei acizilor nucleici și proteinelor	- pentamidina - metronidazol etc.
- cuplarea cu ergosterolul membranei citoplasmatice și dereglarea permeabilității ei	- amfotericina B
- dereglarea sintezei proteinelor	- monomicina - paramomicina
- inhibarea activității enzimelor cheie și antagonismul cu riboflavina	- mepacrina

În organism *compușii pentavalenți ai derivaților antimonici* se reduc în trivalenți care se cuplează cu grupele tiolice (SH) ale enzimelor cu dereglarea activității lor. Spectrul lor de acțiune constituie: *Leișhmania donovani și tropica, Leișmania Borovski* (agentul ulcerului pendinic), *Tripanosoma gambiense, Filaria bancrofti, Schistosoma haematobium și mansoni* (agentul bilgarciozei), *Treponema pertenue* (agentul frambeziei).

Efecte adverse toxice pot fi: gust metalic în gură; greață, vomă, diaree; cefalee, amețeli, halucinații; creșterea sau micșorarea bruscă a temperaturii; dureri musculare, bradicardie, icter, hematurie, dereglări ale hematopoezei, accese de tuse, artralgii, hepatită, reacții anafilactice, erupții cutanate.

Contraindicații. Prezența unei maladii acute; distrofie marcată; intoxicații în urma maladiilor cronice; afecțiuni grave ale organelor interne ce nu sunt cauzate de leișhmanioză; tuberculoză pulmonară.

PREPARATE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL TRIPANOSOMIAZEI

Clasificarea

I. Utilizarea clinică:

A. Tripanosomiaza africană: suramină, pentamidină, melarsoprol.

B. Tripanosomiaza americană: nifurtimox, primachină, puromicină.

II. Apartenența de grup:

A. Derivații diamidinei: pentamidina.

B. Compușii organici de arseniu: melarsoprol.

C. Derivații de 8-aminochinoline: primachină.

D. Antibiotice: paromicină.

E. Derivații de nitrofuron: nifurtimox.

F. Derivații de ornitină: eflornitină.

Suramina (antripol) se captează activ de celulele paraziților în care inhibă unele sisteme enzimatice și lizează cu dezvoltarea unui efect tripanocid. Este activ față de: *Trypanosoma gambiense, Trypanosoma rhodesiense, Onchocerca volvulul*

(formele mature ale filariei). Suramina este o substanță toxică și poate cauza reacție acută sub formă de greață, vomă, colaps și comă (îndeosebi la pacienții cu dereglări psihice și hipotrofie); alte reacții adverse: febră, nevrită periferică, erupții cutanate, afecțiune toxică a rinichilor. Tratamentul se efectuează sub control medical cu determinarea stării clinice, funcției rinichilor.

Melarsoprolul este un compus organic trivalent al arseniului (melarsenoxid în asociere cu dimercaprol). Selectiv se captează de tripanosome, unde interacționează cu grupele tiolice (SH) ale proteinelor și unor enzime cu dezvoltarea unui efect tripanocid. Este activ față de *Trypanosoma gambiense, Trypanosoma rhodesiense.* Posedă toxicitate înaltă, caracteristică compușilor de arseniu. Efectele adverse pot fi: febră inițială (tip Herksgheimer); hipotensiune arterială; vomă, dureri, abdominale; albuminurie, edeme, erupții cutanate, polinevrite, encefalopatie reactivă la 10% (uneori gravă, îndeosebi la pacienții cu invazie marcată), anemie hemolitică la persoanele cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază.

Pentamidina se cuplează cu ADN cu dereglarea sintezei acizilor nucleici, proteinelor și fosfolipidelor. Este activ față de: *Trypanosoma gambiense și rhodesiense, Leishmania donovani, Pneumocistis carinii, Blastomyces dermatidis.*

Efecte adverse. La administrarea i/m: hipotensiune arterială cu tahicardie; cefalee, amețeli, neliniște; vomă; uneori lipotimie; dureri în locul injecției (abcese și ulcere aseptice); erupții cutanate; dereglări hepatice; neutropenie; hipocalciemie, hiperkaliemie, hiponatriemie; proteunurie; micșorarea folaților în sânge. Manifestă acțiune toxică asupra aparatului insular (β-celulelor) cu hipoglicemie inițială (datorită eliberării insulinei), apoi hiperglicemie, care la utilizarea îndelungată poate duce la diabet zaharat reversibil.

Nifurtimoxul este derivat de nitrofuran. Formează radicali liberi, îndeosebi H_2O_2, care sunt foarte toxici pentru paraziți. Efectele adverse frecvente: neliniște, nervozitate, insomnie, dereglări de orientare, depresii, parastezii, polinevrite, reacții alergice cutanate.

Eflornitina - derivat de difluorornitină. Inhibă ornitindecarboxilază, enzimă ce influențează sinteza poliaminelor necesare pentru multiplicarea și diferențierea celulelor microorganismelor. Spectrul de acțiune constituie: *Trypanosoma gambiense, Pneumocistis carinii* (mai puțin activ); exercită proprietăți oncostatice. Sensibilitatea înaltă a tripanosomelor se explică prin turnoverul mai mic al enzimei la ele. Exercită toxicitate înaltă, provocând frecvent: anemie, leucopenie, trombocitopenie; diaree, uneori convulsii, surditate (la tratament îndelungat).

PREPARATE UTILIZATE ÎN PNEUMOCISTOZE

Clasificarea:

A. Sulfamidele combinate: co-trimoxazol.

B. Derivații diamidinei: pentamidină.

C. Derivații de hidroxinaftochinonă: atovacvon.

Indicațiile preparatelor utilizate în pneumocistoze

- tratamentul pneumoniilor provocate de *Pneumocistis carinii*: co-trimoxazol (de elecție); atovaquona (în formele ușoare și moderate); pentamidina (ca alternativă la co-trimoxazol).
- profilaxia infecției cu *Pneumocistis carinii* la bolnavii cu SIDA: pentamidina (inhalator); atovaquona (nu sunt date suficiente).

Atovaquona, posibil, datorită asemănării structurale cu ubichinona, în microorganismele sensibile inhibă transportul electronilor în mitocondrii cu micșorarea formării ATP și intervenția în sinteza pirimidinelor. Este activ față de: *Pneumocistis carinii, Plasmodia, Toxoplasma gondii.*

Efecte adverse. Erupții cutanate, cefalee, insomnie, febră, greață, vomă, diaree, creșterea transaminazelor, anemie, neutropenie.

Tabelul 89

Preparatele antiprotozoice

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Clorochină (Hingamina) *Chloroquinum*	Pulbere, comprimate, 0,25 g. Fiole, sol. 5% - 5ml	Peroral, câte 2-2,5 g la o cură de tratament: 1 zi câte 4 comprimate peste 6-8 ore; a 2-a zi 3-a zi câte 0,5 la o priză. I/m soluție 5%-10 ml la o priză. I/v soluție 5%-10 ml diluată în 10-20 ml soluție 40% glucoză
2.	Meflochină *Mefloquinum*	Comprimate 0,25 g	Pentru profilaxie, câte 0,25 o dată pe săptămână. În scop curativ, câte 0,015 g la 1 kg masă corporală o singură dată
3.	Metronidazol *Metronidazolum*	Comprimate 0,25; 0,4; 0,5 g. Fiole, sol. 0,5% - 10 și 20 ml, flacoane, 100 ml	Peroral, câte 0,25 de 2-3 ori pe zi pe parcurs 7-10 zile. I/v, câte 0,5g în 100 ml soluție lent
4.	Tinidazol *Tinidazolum*	Comprimate, 0,15; 0,3 și 0,5 g	Peroral, 2 g o singură dată. Mai sunt și alte scheme de tratament
5.	Ornidazol *Ornidazolum*	Comprimate, 0,5 g	Peroral, câte 0,5 de 2 ori/zi timp de 5 zile

Capitolul XXV. ANTIHELMINTICELE*

Se numesc ***antihelmintice*** substanţele medicamentoase utilizate în tratamentul helmintozelor cu localizare diversă (tab. 90).

Helmintozele (gr. ***helmins*** – vierme), sunt boli declanşate în urma infectării cu viermi paraziţi (helminţi), care pot fi localizaţi în intestin, ficat, pulmoni, sistemul nervos, ţesutul ocular etc.

Se disting viermi cilindrici (hematode), viermi plaţi la care se referă cestodele şi trematodele. Cestodozele intestinale sunt provocate de *Tenia lată* (difilobotrioză), *Tenia sodium* (tenioză), *tenia mediocanellata* (teniarinhoză).

La helmintiazele extraintestinale se referă distoma (opistorhoză), *Schistosoma* (Schistozomatoză).

CLASIFICAREA ANTIHELMINTICELOR:

În funcţie de mecanismele de acţiune

A. Preparatele ce influenţează asupra musculaturii nematodelor:

1. *Stimularea musculaturii helminţilor cu dezvoltarea contracturii şi ulterior a paraliziei spastice, urmată de eliminarea paraziţilor:* levamizol, piperazina, befeniu.

2. *Blocarea colinesterazei nematodelor cu blocada transmisiei neuromusculare de tipul miorelaxatelor depolarizante:* pirantel.

3. *Influenţa asupra sistemelor GABA-ergice ale nematodelor cu hiperpolarizarea membranei:* piperazina.

B. Dereglarea proceselor metabolice ale nematodelor:

1. *Dereglarea utilizării glucozei, formării ATP, glicogenului:* mebendazol, albendazol, pirviniu pamoat.

2. *Modificarea activităţii unor sisteme enzimatice (fumarat reductazei etc.):* levamizol, tiabendazol.

C. Inhibarea sintezei şi polimerizării tubulinei helminţilor: mebendazol, albendazol.

ANTIHELMINTICELE UTILIZATE ÎN CESTODOZELE INTESTINALE

Mecanismele de acţiune

A. *Paralizia musculaturii helminţilor prin inhibarea fosforilării oxidative:* niclosamida.

B. *Dereglarea metabolismului calciului cu contractura musculaturii şi apoi paralizia ei:* praziquantel.

C. *Diminuarea rezistenței helminșilor la acțiunea enzimelor proteolitice:* niclosamida.

D. *Dereglarea captării glucozei, sintezei ATP, glicogenului:* mebendazol.

ANTIHELMINTICELE UTILIZATE ÎN HELMINTOZELE EXTRAINTESTINALE (TISULARE)

Mecanismele de acțiune

A. *Dereglarea funcției sistemului neuromuscular al nematodelor (filariilor) prin influențarea asupra sistemelor GABA-ergice cu hiperpolarizarea membranei:* dietilcarbamazina.

B. *Dereglarea metabolismului Ca^{2+} trematodelor extraintestinale cu contractura musculaturii și apoi paralizia ei:* praziquantel.

C. *Afectarea gonadelor trematodelor (șistosomelor) cu diminuarea depunerii ouălelor:* niridazol.

D. *Dereglarea proceselor metabolice ale trematodelor cu diminuarea utilizării glucozei:* stibiotartratul de sodiu.

Piperazina este un antihelmintic eficient în infestările cu nematode *(Ascaris lumbricoides, Entamoebius vermicularis).*

Mecanism de acțiune. Hiperpolarizează membrana celulelor musculare ale paraziților, care devine inexcitabilă la acțiunea acetilcolinei, apărând astfel paralizia flască a viermilor și eliminarea lor din intestin.

Indicații. În tratamentul ascaridiozei și oxiurozei.

Reacții adverse. Greață, vomă, diaree, erupții cutanate, parestezii, cefalee, somnolență, amețeli.

Contraindicații: epilepsie, insuficiență renală.

Mebendazolul (Vermox®, Vermin®, Telmox®) este un antihelmintic eficace într-un număr mare de infestări cu nematode: trichineloză, anchilostomiază duodenală, ascaridoză, oxiuroză. Este un antihelmintic activ și în teniază, echinococoză.

Mecanism de acțiune. Inhibă ireversibil procesul de captare a glucozei de către paraziți, cu scăderea sintezelor de glicogen și ATP, fapt ce duce la imobilizarea și moartea paraziților.

Indicații. În anchilostomiază, oxiuroză și echinococoză.

Reacții adverse. Poate provoca diaree, crampe abdominale, erupții cutanate, dureri musculare, alopeție reversibilă, eozinofilie, creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice, granulocitopenie.

Contraindicații. Insuficiența hepatică, sarcina.

Albendazolul posedă asemănare structurală cu mebendazolul. Posedă spectru antihelmintic larg (majoritatea nematodelor). Acționează, de asemenea, în unele cestodoze. În echinococoză este mai efectiv decât mebendazolul.

Mecanism de acțiune. Selectiv inhibă polimerizarea beta-tubulinei, dereglează activitatea sistemului microtubular citoplasmatic al helminților, inhibă utilizarea glucozei.

Farmacocinetica. Slab se absoarbe din tubul digestiv, biodisponibilitatea creș-

te cu utilizarea asociată a alimentelor grase. Se metabolizează în ficat cu formarea metaboliților activi (albendazol sulfoxid). Penetrează în țesuturi și organe, bariera hematoencefalică.

Efecte adverse. Dureri epigastrale, greață, vomă, diaree, cefalee, vertij, erupții cutanate, prurit, febră; majorarea transaminazelor hepatice, neutropenie, trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză, pancitopenie.

Pirantelul este un antihelmintic eficient în ascaridoză, oxiuroză, anchilostomiază duodenală.

Mecanism de acțiune. Prin inhibiția colinesterazei, pirantelul provoacă depolarizarea selectivă a plăcii neuromusculare, determinând paralizia spastică a viermilor. Actiunea sa este antagonistă cu cea a piperazinei, care determină paralizie flască, prin hiperpolarizare.

Indicații. În ascaridioză și oxiuroză, în anchilostomiază.

Reacții adverse. Tulburări digestive de tip iritativ, amețeli, cefalee, somnolență.

Pirviniul pamoat este un antihelmintic activ în oxiuroză.

Pirviniul inhibă metabolismul glucidic și procesele de oxidare la nivelul parazitului, provocând paralizia și moartea acestuia.

Reacții adverse. Greață, vomă, crampe abdominale, diaree, colorație roșie a scaunului.

Levamisolul (Decaris[R]) este un antihelmintic activ față de numeroase nematode și, în același timp, un imunostimulator al componentei celulare a imunității.

Mecanism de acțiune. Provoacă paralizia paraziților prin inhibiția fumarat reductazei parazitare.

Indicații. În ascaridioză.

Reacții adverse. Este bine suportat, de obicei, rar apărând cefalee, amețeli, greață, vomă.

Tiabendazolul este un antihelmintic cu spectru larg, activ în infestări cu diferite nematode: *Ascaris, Strongyloides, Trichiuris*.

Mecanism de acțiune. Provoacă paralizia helminților prin inhibiția fumarat reductazei parazitare, indispensabilă pentru asigurarea energiei. Distruge larvele migrante (cu excepția larvelor de *Trichinella*, care sunt mai rezistente).

Posedă și efecte imunomodulatoare asupra limfocitelor T.

Indicații. În strongiloidoză, în faza de invazie a trichinelozei.

Reacții adverse. Cu frecvență mare pot să apară tulburări digestive de tip iritativ, cefalee, amețeli, somnolență, afectare tubulară renală, leucopenie tranzitorie. Rar, pot apărea erupții cutanate, tulburări de vedere, afectare hepatică, exprimată prin colestază, creșteri tranzitorii ale enzimelor hepatice, leziuni hepatocitare.

Contraindicații. Alergia la medicament, insuficiență hepatică și insuficiență renală.

Niclosamida (Fenasal[R]) este un antihelmintic activ în infestările cu o serie de cestode, cum ar fi: *Taenia saginata, Taenia sollium, Diphylobotrium latum, Hymenolepsis nana.*

Mecanism de acțiune. Niclosamida provoacă moartea paraziților prin inhi-

barea procesului de fosforilare anaerobă a adenozindifosfatului (ADP). Ca urmare, paraziții devin sensibili la acțiunea proteazelor digestive.

Indicații. În teniază. Se asociază un purgativ, după 2 ore de la administrarea niclosamidei, pentru a grăbi evacuarea paraziților; în difilobotrioză, în infestarea cu *Hymenolepsis nana.*

Reacții adverse. Cel mai frecvent apar tulburări digestive de ordin iritativ.

Praziquantelul este un antihelmintic eficace în infestările cu trematode *(Schistostoma haematodium, Schistotoma mansoni, Schistostoma intecalatum, Clonorchis sinensis* etc.) și în unele infestări cu cestode *(Taenia sollium, Taenia saginata, Hymenolepsis nana, Diphylobotrium latum).*

Mecanism de acțiune. Determină creșterea activității musculare, apoi paralizia spastică a viermilor, lezează tegumentul paraziților, cu activarea mecanismelor de apărare ale gazdei și distrugerea viermilor. Prin lezare tegumentară, membrana celulară a viermilor devine permeabilă pentru ioni, cu influx de ioni mono- și bivalenți, în special, ioni de calciu, fapt ce conduce la modificări biochimice soldate cu moartea parazitului.

Indicații. În schistostomiază, în teniază.

Reacții adverse. Rar, pot să apară dureri abdominale, greață, vomă, cefalee, erupții cutanate, artralgii, mialgii.

Dietilcarbamazina (Ditrazina citrat[R]) este un derivat piperazinic activ în filarioza limfatică și în eozinofilia pulmonară tropicală.

Mecanism de acțiune. Dietilcarbazina acționează prin hiperpolarizarea plăcii neuromusculare cu paralizia helmintului și prin alterări ale membranei microfilariilor, care devin mult mai susceptibile de a fi distruse de către factorii de apărare ai organismului.

Indicații. Filarioză limfatică, eozinofilie pulmonară tropicală.

Reacții adverse. Frecvent pot apărea anorexie, greață, vomă, cefalee; foarte rar poate apare cheratită punctiformă, uveită și atrofie retiniană.

Leucocitoza este descrisă destul de frecvent, ca debutând în ziua a doua de tratament, fiind maximă în ziua a patra și a cincea și, apoi, revine la normal în câteva săptămâni. Ocazional se mai descriu: eozinofilie, limfangită și abcese limfatce.

Tabelul 90

Antihelminticele

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Levamisol *Levamizolum*	Comprimate, 0,05 și 0,15 g	Peroral, o singură dată înainte de somn. Adulți – 0,15, copii câte 2,5 mg la 1 kg masă corporală
2.	Piperazină *Piperazinum*	Comprimate, 0,2 și 0,5 g. Flacoane, sol. 5% - 100 ml	Peroral, de 2 ori pe zi timp de 2 zile
3.	Mebendazol *Mebendazolum*	Comprimate, 0,1 g	Peroral, 0,1 g o singură dată

4.	Pirantel *Pyrantelum*	Comprimate 0,25 g. Suspensie 0,05 g într-un ml în flacoane 15 ml	Peroral, o singură dată 10 mg la 1 kg masă corporală
5.	Niclosamid *Niclosamidum*	Comprimate 0,25 g	Peroral, o singură dată 8-12 comprimate adulţi
6.	Cloxil *Chloxylum*	Pulbere	Peroral, 6-10 g o singură dată pe zi timp de 2 zile
7.	Dietilcarbamazina *Diaethylcarbamazinum*	Pulbere, comprimate, 0,05 şi 0,1g	Peroral, 2 mg la 1 kg masă corporală de 3 ori pe zi timp de 10 zile

Capitolul XXVI. COMPLICAȚIILE TERAPIEI MEDICAMENTOASE

În aspect enciclopedic ***complicație*** presupune atașarea la efectul principal al medicamentului în cadrul proceselor patologice, necaracteristice preparatului dat, survenite ca excepție al utilizării produsului farmaceutic respectiv.

În opinia M.V.Bocicariov și E.A.Muhin (1986) (cu unele suplimente ale autorilor manualului) complicațiile terapiei medicamentoase pot fi condițional grupate în:

1. Complicațiile cauzate de supradozarea medicamentului.
2. Complicațiile determinate de acțiunile specifică sau nespecifică ale preparatelor sau afinitatea lor organotropică.
3. Complicațiile generate de hipersensibilitatea organismului bolnav, apreciate ca reacții imunoalergice: idiosincrazia, tahifilaxia.
4. Toleranța (deprinderea către medicamente).
5. Dependența medicamentoasă.
6. Sindromul «rebound» (de suspendare).
7. Sindromul de anulare.
8. Complicațiile cauzate de diminuarea activității proceselor imune ale organismului.
9. Reacțiile de acutizare

COMPLICAȚIILE CAUZATE DE SUPRADOZAREA MEDICAMENTULUI

Supradozajul poate fi *absolut* sau *relativ*. Cel absolut poate fi consecința unei erori a personalului medical sau pătrunderea (ocazională sau premeditată) în organism a unei cantități excesive de medicament.

Supradozajul relativ are loc la administrarea medicamentului în doze standarde, însă din cauza micșorării funcției antitoxice a ficatului sau excretorii ale rinichilor preparatul se cumulează în organism, provocând reacții toxice.

COMPLICAȚIILE DETERMINATE DE PROPRIETĂȚILE SPECIFICE SAU NESPECIFICE ALE PREPARATELOR SAU DE AFINITATEA LOR ORGANOTROPICĂ

Deseori, la administrarea unor medicamente, apar complicații nefiind caracteristice pentru preparatul dat, însă ele survin la persoanele cu diverse maladii, care modifică farmacodinamia preparatelor farmacologice.

Spre exemplu, aminoglicozidele, derivații oxichinolinei pot provoca afectarea nervilor acustici și vestibulari (***acțiune neurotoxică***).

Indiferent de calea administrării multe medicamente exercită acțiune hepato-

toxică, deteriorând indicii funcţionali ai ficatului. Astfel acţionează tetraciclinele, sulfanilamidele, levomicetina etc.

Este foarte vulnerabil la acţiunea medicamentelor epiteliul tractului gastrointestinal, unde permanent au loc procese de regenerare fiziologică. Ultimele pot fi supuse atât stimulării, cât şi, mai frecvent, inhibării. Deprimarea regenerării mucoasei tractului gastrointestinal de către unele medicamente (acidul acetilsalicilic, butadionul, tetraciclinele, rezerpina, glucocorticoizii, antitumoralele etc.) se poate solda cu apariţia sau acutizarea ulcerului stomacal (efect ulcerogen).

În rinichi, ca şi în ficat, se concentrează majoritatea medicamentelor şi metaboliţii lor. Din această cauză poate avea loc afectarea aparatului glomerular sau al epiteliului canalicular cu repercusiuni fiziologice respective. Preparatele cu acţiune nefastă asupra aparatului excretoriu renal se numesc ***nefrotoxice***. La ele se referă neomicina, sulfanilamidele, acidul etacrinic şi altele.

Majoritatea covârşitoare a medicamentelor influenţează asupra dezvoltării fătului având ca pericol apariţia multor malformaţii. Unele medicamente pot afecta blastocitele neimplantate (***efect embriotoxic***), conducând la pierderea lor (barbituricele, salicilatele, antimetabolizantele, nicotina etc.).

Similar cu substanţele embriotoxice, unele preparate, utilizate în perioada de la 3 până la 10 săptămâni de sarcină, conduc la dereglarea diferenţierii ţesuturilor fătului.În consecinţă, se nasc copii cu diverse vicii ale organelor interne, encefalului, extremităţilor şi etc. Astfel de efect negativ se numeşte ***teratogen*** (talidomidul, androgenii, metotrexatul, fenobarbitalul, salicilaţii, tetraciclinele, antituberculoasele, rezerpina şi altele).

Unele substanţe chimice, de rând cu radiaţia ionizantă, pot contribui la proliferarea malignă a celulelor, efect denumit ***cancerogen*** (derivaţii fenantrenei, naftilamina, azocoloranţii, uretanul, fumul de tutun).

COMPLICAŢIILE, SURVENITE DE HIPERSENSIBILITATEA ORGANISMULUI BOLNAV, APRECIATE CA REACŢII IMUNOALERGICE

La categoria dată de complicaţii ale terapiei medicamentoase se referă reacţiile alergice, idiosincrazia şi tahifilaxia.

Reacţiile alergice la utilizarea medicamentelor sunt de caracter imunologic şi se manifestă numai după sensibilizarea preventivă a organismului. Ele sunt specifice pentru unele substanţe chimice, însă se pot manifesta şi faţă de alţi produşi chimici cu structură similară, aşa-numite *reacţii de încrucişare*. Frecvent provoacă reacţii alergice penicilinele, salicilaţii, antiinflamatoarele nesteroidiene, anestezicele locale, preparatele organice etc.

Idiosincrazia. Poartă denumirea comună a reacţiilor organismului similare, după tabloul clinic, cu cele alergice care apar în cadrul hipersensibilităţii ereditare a organismului faţă de unele medicamente sau produse alimentare. Se caracterizează prin manifestări netipice pentru substanţa dată şi apar la utilizarea medicamentului în doze mici şi se transmit prin ereditate.

TOLERANȚA (DEPENDENȚA)

La administrarea îndelungată a unor medicamente (benzohexoniu, barbiturice) treptat scade acțiunea curativă a lor până la dispariția completă a efectului farmacologic. Din această cauză, pentru a obține efectul scontat, este necesar de a mări doza preparatului.

Se cunosc două tipuri de toleranță:

I. **Adevărată** – are loc la administrarea preparatelor atât pe cale enterală, cât și pe cea parenterală.

II. **Relativă** (pseudotoleranță) – se dezvoltă numai la administrarea preparatelor pe cale bucală.

Tahifilaxia. După cum a fost menționat, toleranța se instalează după un interval relativ mare de timp. La administrarea unor medicamente (efedrina, tiramina, amfetamina, 5-hidroxitriptamina) toleranța se poate dezvolta foarte repede, chiar și în culturile izolate de țesuturi. La utilizarea repetată a acestor medicamente peste intervale scurte de timp efectul farmacologic scade progresiv. Tahifilaxia poate fi apreciată și ca toleranță acută.

Informația despre DEPENDENȚA MEDICAMENTOASĂ, SINDROMUL «REBOUND» ȘI SINDROMUL «DE ANULARE» este expusă în capitolul 2.8.

COMPLICAȚIILE CAUZATE DE DIMINUAREA ACTIVITĂȚII PROCESELOR IMUNE ALE ORGANISMULUI

Procesele imune ale organismului sunt foarte labile și pot fi diminuate sub influența diferitor factori, inclusiv și celor farmacologici. În acest context în practica medicală deseori se atestă disbacterioza și superinfecția.

Disbacterioza – modificarea componenței normale a microflorei organismului, care se caracterizează prin micșorarea sau dispariția microorganismelor tipice sau apariția microorganismelor atipice, ce nu se întâlnesc în condiții obișnuite în microflora organismului. De regulă, disbacterioza se dezvoltă în procesul tratamentului pacienților cu diverse preparate chimioterapice, preponderent cu antibiotice.

Superinfecția – dereglarea echilibrului simbiotic al microflorei obișnuite și cea concurentă drept rezultat al inhibiției ultimei de către preparatele farmacologice. Superinfecția este cauzată de tilpinile nesensibile față de chimioterapic, sau microorganismele au devenit rezistente față de preparat până sau în procesul tratamentului. Frecvent pot deveni cauză a superinfecției stafilococii, enterococii, bacilul piocianic, proteul, E. coli și unele fungii (candidele, aspargilele). Superinfecțiile necesită tratament chimioterapic respectiv.

REACȚIILE DE ACUTIZARE

Complicațiile de acest tip se caracterizează prin acutizarea temporară a procesului patologic de bază drept rezultat al utilizării substanțelor medicamentoase. Reacțiile de acutizare survin, de regulă, după administrarea preparatelor chimiote-

rapice utile în tratamentul maladiilor provocate de agenți infecțioși sau în cadrul tratamentului leucozelor și tumorilor maligne. În condițiile întrebuințării preparatelor înalt eficiente poate avea loc pieirea masivă (în masă) a microorganismelor sau descompunerea neoformațiunilor maligne cu eliminarea în sânge a endotoxinelor microorganismelor sau a produselor de scindare a proteinelor. Din această cauză se acutizează procesul patologic și, temporar, se înrăutățește starea pacientului. În unele cazuri se dezvoltă colaps profund cu consecințe fatale.